

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

сайт: www.siboncoj.ru

Журнал издается при поддержке

Национального союза «Ассоциация онкологов России»

Издается с мая 2002 г.

Индекс по каталогу

«Роспечать» - 46827

Адрес редакции:

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, редакция «Сибирского онкологического журнала»

тел.: (3822) 51-32-69, (3822) 28-26-78

факс: (3822) 28-26-86

E-mail: sjo@oncology.tomsk.ru,

AfanasievSG@oncology.tomsk.ru

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г.

в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Свидетельство № 77-14937.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Журнал включен в РЖ и БД ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), электронную библиотеку «Cyberleninka», онлайн-платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в БД «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), БД «Scopus».

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Подписано в печать 26.08.2019 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 15,0; усл. печ. л. 14,0; уч.-изд. л. 14,5.

Тираж 1000 экз. Заказ .

Учебная производственная типография ТГУ, 634050,
г. Томск, пр. Ленина, 66.

При перепечатке ссылка на
«Сибирский онкологический журнал» обязательна

© Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук

ISSN 1814-4861(Print)

ISSN 2312-3168(Online)

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 18, № 4 2019

Главный редактор -

Е.Л. Чойнзонов, д.м.н., академик РАН, профессор (г. Томск, Россия)

Заместители главного редактора:

В.Е. Гольдберг, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Н.В. Чердынцева, д.б.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)

В.И. Чернов, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Отв. секретари:

С.Г. Афанасьев, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

И.В. Кондакова, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Члены редколлегии:

Л.А. Ашрафян, академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

Л.М. Берштейн, д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

М.И. Давыдов, академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

Д.Г. Заридзе, д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Москва, Россия)

Е.Н. Имянитов, д.м.н., член-корр. РАН,

профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

А.Д. Каприн, академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

Л.А. Коломиец, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

М.А. Красильников, д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)

А.В. Лисица, д.б.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)

Н.В. Литвяков, д.б.н. (г. Томск, Россия)

Л.Н. Любченко, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

С.А. Некрылов, д.и.н., профессор (г. Томск, Россия)

В.А. Новиков, д.м.н. (г. Томск, Россия)

И.Н. Одинцова, д.м.н. (г. Томск, Россия)

В.М. Перельмутер, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

И.В. Решетов, д.м.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)

Е.М. Слонимская, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

В.В. Старинский, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

Ж.А. Старцева, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

В.А. Ткачук, академик РАН, д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)

С.А. Тузиков, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

С.А. Тюлядин, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

В.В. Удуд, д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)

И.Г. Фролова, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

О.В. Черемисина, д.м.н. (г. Томск, Россия)

Е.Р. Черных, д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Новосибирск, Россия)

С. Айер, профессор (г. Кочи, Индия)

М. Джугашвили, MD, PhD (Испания)

В. Кесик, д.м.н., профессор (Хорватия)

Ю. Кжышкова, д.б.н., профессор (Германия)

Т. Кондо, профессор (Япония)

Г. Марголин, профессор (Швеция)

Л. Унгар, профессор (Венгрия)

М. Фрейдин, PhD (Великобритания)

Т.-Х. Чунг, профессор (Гонконг, Китай)

Дж. Ша, MS MD, F.A.C.S. (США)

А. Шаха, профессор (Нью Йорк, США)

А.Ю, профессор (Тайвань)

Founder of the Journal

Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences»

Web-site: www.siboncoj.ru

The Journal is published with the support of the Russian Oncology Association

The Journal was founded in 2002

Subscription index in the Rospechat Agency Catalogue is 46827

Address of the Editorial Office:

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,

Editorial Board of Siberian Journal of Oncology

5, Kooperativny Street., 634009, Tomsk, Russia

tel.: +7 (3822) 51-32-69, (3822) 28-26-78

fax: +7 (3822) 28-26-86

E-mail: sjo@oncology.tomsk.ru,

AfanasyevSG@oncology.tomsk.ru

The journal was registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Registration certificate: PI № 77-14937.

The journal has been included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree.

The journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), Cyberleninka electronic library, and Directory of Open Access Journals (DOAJ). The journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI) and SCOPUS

Editors: Sumarokova V.S., Lukina E.V.
Maker-up:



Signed for publication: 26.08.2019

Format: 60x84 1/8. Litho

Printing: 1000 copies

Printed by TSU press

66 Lenina Str., 634050, Tomsk, Russia

© Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 18, № 4 2019

Editor-in-Chief :

E.L. Choyazonov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

Associate Editors:

V.E. Goldberg, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

N.V. Cherdyntseva, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

Executive Editors:

S.G. Afanasyev, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

I.V. Kondakova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

Editorial Board:

L.A. Ashrafyan, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

L.M. Bershtein, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)

M.I. Davydov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

D.G. Zaridze, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

E.N. Imyaninov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia)

A.D. Kaprin, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

L.A. Kolomiets, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

M.A. Krasilnikov, PhD, Professor (Moscow, Russia)

A.V. Lisitsa, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

N.V. Litvyakov, PhD, DSc (Tomsk, Russia)

L.N. Lyubchenko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

V.M. Moiseenko, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)

S.A. Nekrylov, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

V.A. Novikov, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)

I.N. Odintsova, PhD, DSc (Tomsk, Russia)

V.M. Perelmuter, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

I.V. Reshetov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

E.M. Slonimskaya, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

V.V. Starinsky, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Zh.A. Startseva, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

V.A. Tkachuk, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

S.A. Tuzikov, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

S.A. Tyulyandin, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

V.V. Udut, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

I.G. Frolova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

O.V. Cheremisina, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

E.R. Chenykh, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

S. Iyer, Professor (India)

M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)

V. Kesik, MD, PhD, Professor (Croatia)

Yu. Kzhyshkovska, Professor (Germany)

T. Kondo, Professor (Japan)

G. Margolin, Professor (Sweden)

L. Ungar, Professor (Hungary)

M. Freidin, PhD (United Kingdom)

Tak-Hong Cheung, MBBS, MD, Professor (Hong-Kong, China)

J. Shah, MS MD, F.A.C.S. (USA)

Ashok Shaha, MD, PhD, F.A.C.S. (New York, USA)

A. Yu, Professor (Taiwan)

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мерабишвили В.М. Среднесрочный вариантный прогноз смертности населения России от злокачественных новообразований	5
---	---

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Новик А.В., Яременко Е.В., Анохина Е.М., Нехаева Т.Л., Семенова А.И., Латипова Д.Х., Проценко С.А., Балдуева И.А. Использование систем RECIST 1.1 и irRC для оценки ответа на терапию ипилимумабом или дендритноклеточными вакцинами у пациентов с диссеминированной меланомой кожи	13
Гоголин Д.В., Гулидов И.А., Медведева К.Е., Рагулин Ю.А., Мардынский Ю.С., Иванова И.Н., Курсова Л.В., Котухов И.И., Букша А.Ю. Нетрадиционные режимы фракционирования в лечении неоперабельного рака легкого	21
Зуков Р.А., Боброва О.П., Гильдеева Г.Н., Бутузова Д.В., Ершова Е.А. Эффективность и безопасность лекарственных форм морфина гидрохлорида у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом	27

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бывальцев В.А., Завьялов Е.Л., Каньгин В.В., Касатова А.И., Кичигин А.И., Разумов И.А., Сычева Т.В., Таскаев С.Ю. Цитопатические эффекты бор-нейтронозахватной терапии на ускорительном источнике эпителиальных нейтронов для культуры клеток глиобластомы человека	34
--	----

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Агинова В.В., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Дьякова С.А., Калинин Т.А., Дмитриева А.И., Винникова В.Д. Анализ инфекционных осложнений у онкологических больных в 2014–2016 гг.	43
--	----

ОБЗОРЫ

Бондарь Л.Н., Таширева Л.А., Савенкова О.В., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М. Роль интратуморальных дендритных клеток в прогрессировании плоскоклеточных карцином	50
Трещалин М.И., Неборак Е.В., Трещалина Е.М. Перспективы поиска мультитаргетных ингибиторов топоизомераз с противоопухолевым действием	59
Чернов В.И., Гончарова Н.М., Гольдберг В.Е., Дудникова Е.А., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Августинович А.В., Гольдберг А.В., Ермоленко Р.В., Попова Н.О., Симолина Е.И., Высоцкая В.В. Применение ПЭТ/КТ в диагностике, стадировании и мониторинге колоректального рака	67
Урмонов У.Б., Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Черемисина О.В. Современные аспекты лечения рака пищевода	78
Зубкова Ю.Н., Курмуков И.А., Обухова О.А., Кашия Ш.Р. Особенности психиатрического интервью с онкологическими больными	85

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Павлов М.В., Пегов С.А., Орлова А.Г., Голубятников Г.Ю., Шкалова Л.В., Малинина П.А., Рыхтик П.И., Турчин И.В., Масленникова А.В. Возможности оптической диффузионной спектроскопии в диагностике рака молочной железы (клинический случай)	92
Давыдов М.М., Абдуллаев А.Г., Малихова О.А., Цыганкова А.В. Способ лечения несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза. Клиническое наблюдение	102
Хмелевская В.Н., Исаев П.А., Гунько И.В. Клинический случай успешного лечения большого раком пищевода IV стадии	106
Мерзликин Н.В., Петров Л.Ю., Цхай В.Ф., Пшеничникова Е.А., Саруева А.П. Случай успешного криохирургического лечения злокачественной опухоли печени больших размеров	112

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Merabishvili V.M. Medium-term prognosis of cancer mortality among the population of Russia	5
---	---

CLINICAL STUDIES

Novik A.V., Yaremenko E.V., Anokhina E.M., Nehaeva T.L., Semenova A.I., Latipova D.Kh., Protsenko S.A., Baldueva I.A. RECIST 1.1 and irRC for response assesment in patients with disseminated cutaneous melanoma treated with ipilimumab or dendritic cell vaccine	13
Gogolin D.V., Gulidov I.A., Medvedeva K.E., Ragulin Y.A., Mardinsky Y.S., Ivanova I.N., Kursova L.V., Kotuhov I.I., Buksha A.Y. Unconventional fractionation radiotherapy regimens in treatment of inoperable lung cancer	21
Zukov R.A., Bobrova O.P., Gildeeva G.N., Butuzova D.V., Ershova E.A. Efficacy and safety of morphine hydrochloride in cancer patients with chronic pain	27

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Byvaltsev V.A., Zavjalov E.L., Kanygin V.V., Kasatova A.I., Kichigin A.I., Razumov I.A., Sycheva T.V., Taskaev S.Yu. Cytopathic effects of accelerator-based boron neutron capture therapy on human glioblastoma cells	34
---	----

PRACTICE OF ONCOLOGY

Aginova V.V., Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Dyakova S.A., Kalinchuk T.A., Dmitrieva A.I., Vinnikova V.D. Analysis of infectious complications in cancer patients during 2014–2016	43
---	----

REVIEWS

Bondar L.N., Tashireva L.A., Savenkova O.V., Choynzonov E.L., Perelmuter V.M. The role of intratumoral dendritic cells in the progression of squamous cell carcinomas	50
Treshchalin M.I., Neborak E.V., Treshalina H.M. Prospects for searching multitarget topoisomerase inhibitors with antitumor properties	59
Chernov V.I., Goncharova N.M., Goldberg V.E., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Avgustinovich A.V., Goldberg A.V., Ermolenko R.V., Popova N.O., Simolina E.I., Vysotskaya V.V. The value of PET/CT in the diagnosis, staging and monitoring of colorectal cancer	67
Urmonov U.B., Dobrodeev A.Yu., Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Cheremisina O.V. Modern aspects of treatment of esophageal cancer	78
Zubkova Yu.N., Kurmukov I.A., Obukhova O.A., Kashia Sh.R. Psychiatric interview of patients with cancer	85

CASE REPORTS

Pavlov M.V., Pegov S.A., Orlova A.G., Golubyatnikov G.Yu., Shkalova L.V., Malinina P.A., Rykhtik P.I., Turchin I.V., Maslennikova A.V. The role of diffuse optical spectroscopy in the diagnosis of breast cancer (case report)	92
Davydov M.M., Abdullaev A.G., Malikhova O.A., Tsigankova A.V. New treatment option for esophagogastric anastomotic leak: a case report	102
Khmelevskaya V.N., Isaev P.A., Gunko I.V. A case report of successful treatment of stage IV esophageal cancer	106
Merzlikin N.V., Petrov L.U., Tskhai V.F., Pshenichnikova E.A., Sarueva A.P. Cryosurgery in the treatment of liver cancer: a case report	112

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-5-12
УДК: 616-006.04-037:312.2

Для цитирования: Мерабишвили В.М. Среднесрочный вариантный прогноз смертности населения России от злокачественных новообразований. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 5–12. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-5-12.
For citation: Merabishvili V.M. Medium-term prognosis of cancer mortality among the population of Russia. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 5–12. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-5-12.

СРЕДНЕСРОЧНЫЙ ВАРИАНТНЫЙ ПРОГНОЗ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

В.М. Мерабишвили

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
Россия, г. Санкт-Петербург, 197758, п. Песочный, 68.
E-mail: MVM@nioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru

Аннотация

Вступление. Злокачественные новообразования (ЗНО) являются тяжелейшей патологией, наиболее сложно поддающейся всем известным методам профилактики, ранней диагностики и лечения. Показатель смертности населения является одним из важнейших критериев оценки здоровья населения. При этом важным является правильное использование аналитических показателей, особенно при оценке динамических рядов. Величина «грубого» показателя смертности населения от ЗНО тесно связана с удельным весом лиц пожилых и старческих возрастов. Все международные издания (ВОЗ, МАИР, территориальные раковые регистры) осуществляют оценку динамики заболеваемости и смертности только по стандартизованным показателям, которые устраняют различие возрастного состава сравниваемых групп населения. **Цель исследования** – изучить динамику смертности населения России от злокачественных новообразований и рассчитать среднесрочный ее прогноз в грубых и стандартизованных показателях до 2025 г., выделить основные факторы, влияющие на уровень смертности от ЗНО. **Материал и методы.** Использованы стандартные методы оценки динамических рядов, в том числе и метод скользящей средней. **Результаты.** Нами исчислены удельные веса пожилой группы населения России (пенсионного возраста). Установлено, что с 1960 по 2017 г. удельный вес пенсионеров (мужчин 60 лет и старше, женщин 55 лет и старше) возрос соответственно с 6,2 % до 15,8 % и с 16,2 % до 32,9 %, т.е. практически в 2 раза, что исключает проведение оценки смертности по грубому показателю. С 2000 по 2017 г. грубый показатель смертности населения России снизился на 2,7 %, а стандартизованный – практически на 20 % (19,6 %). На снижение смертности населения России существенное влияние оказало благоприятное изменение структуры смертности, значительно уменьшились удельные веса локализаций с высоким уровнем летальности. **Выводы.** Проведенные расчеты среднесрочного прогноза свидетельствуют, что к 2025 г. грубый показатель снизится до $195 \pm 5,1 \text{ ‰}_{0000}$, а стандартизованный – до $100 \pm 3,2 \text{ ‰}_{0000}$.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, смертность, грубые показатели, стандартизованные показатели, среднесрочный вариантный прогноз, статистика, выживаемость, население России.

MEDIUM-TERM PROGNOSIS OF CANCER MORTALITY AMONG THE POPULATION OF RUSSIA

V.M. Merabishvili

N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, St-Petersburg, Russia
68, Leninskaya Street, Pesochny, 197758-St-Peterburg, Russia.
E-mail: MVM@nioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru

Abstract

Background. Cancer remains a difficult disease to prevent, detect, treat or manage it. The mortality rate is one of the most important criteria for assessing the health of the population. Nevertheless, the correct use of analytical indicators is important, especially when assessing time series. The crude cancer mortality rate is closely related to the proportion of elderly patients. All international publications (WHO, IARC, territorial cancer registries) assess the morbidity and mortality using the standardized indicators that eliminate the difference in the age structure of the compared population groups. **The purpose of the study** was to analyze cancer mortality in Russia and to calculate the medium-term mortality prognosis in crude and standardized rates up to 2025, as well as to highlight the main factors related to cancer mortality. **Material and Methods.** We used standard methods for estimating time series, including the moving average method. **Results.** We calculated the share of the elderly population in Russia (retirement age). It was found that from 1960 to 2017, the proportion of pensioners (men aged 60 and older and women aged 55 years and older) increased from 6.2 % to 15.8 % and from 16.2 % to 32.9 %, respectively, thus excluding the assessment of mortality by a crude mortality rate. From 2000 to 2017, the crude mortality rate of the population of Russia decreased by 2.7 %, while the standardized rate decreased by 20 % (19.6 %). The reduction in the mortality rate of the Russian population was significantly affected by a favorable change in the structure of mortality, the proportion of localizations of cancer with a high mortality rate decreased significantly. **Conclusion.** The calculations of the medium-term prognosis show that by 2025 the crude mortality rate will decrease to $195 \pm 5.1 \text{ ‰}_{0000}$, and standardized rate to $100 \pm 3.2 \text{ ‰}_{0000}$.

Key words: malignant tumors, cancer mortality, crude rates, standardized rates, medium-term mortality prognosis, statistics, survival rate, population of Russia.

С середины XX в. в мире предприняты огромные усилия для получения объективной информации о закономерностях распространенности злокачественных новообразований (ЗНО) [1, 2–20, 23–26]. В большинстве стран мира созданы территориальные раковые регистры, тщательно отслеживающие онкологическую ситуацию [24–26]. До середины XX в. такая оценка могла проводиться только на материалах врачебных свидетельств о смерти [16, 18]. Особое внимание уделялось вопросам методологии сбора и анализа данных [14–16, 20, 22, 27–30].

Для многих руководителей здравоохранения, врачей, в том числе онкологов и радиологов, может явиться открытием тот факт, что, несмотря на создание в мире системы популяционных раковых регистров, эти учреждения не располагают данными о смертности населения от ЗНО и обрабатывают не свои данные, а материалы врачебных свидетельств о смерти, которые формируют ЗАГС, Госкомстат и другие государственные статистические службы. Сотрудниками раковых регистров осуществляется выкопировка данных об умерших для расчета показателей выживаемости больных, состоящих в базах данных раковых регистров.

МАИР не рекомендует проводить расчеты смертности от ЗНО на основе баз данных раковых регистров, так как они неполные по сравнению с материалами, формируемыми Госкомстатом [23].

Цель исследования – изучить динамику смертности населения России от ЗНО и рассчитать научно обоснованный среднесрочный ее прогноз до 2025 года.

Материал и методы

Материалами исследования явились многочисленные статистические сборники «Здравоохранение в России» [36–38], демографические ежегодники России [31–33], статистические сборники МНИОИ им. П.А. Герцена по заболеваемости и смертности в России от ЗНО [3–9], собственные материалы [10, 11, 13, 22, 24]. Использованы стандартные методы оценки динамических рядов и расчета среднесрочного прогноза методом скользящей средней.

Основные факторы, от которых зависит уровень смертности от ЗНО

1. Возрастной состав населения. Риск возникновения ЗНО в разных возрастных (младших и старших) группах различается в сотни раз. После 35 лет увеличение возраста граждан на 1 год даст возрастание риска возникновения рака на 10 %, а 5 лет – на 50–70 %.

Наше исследование показало, что за период с 1959 по 2017 г. в возрастной структуре населения России удельный вес лиц пенсионного возраста (мужчины с 60 лет, женщины с 55 лет) увеличился на оба пола с 11,8 до 25,0 %. Среди мужчин этот показатель возрос с 6,2 до 15,8 %, среди женщин – с 16,2 до 32,9 % (табл. 1) [31–34].

Анализ динамики смертности населения от злокачественных новообразований должен проводиться только на основе стандартизованных показателей (мировой стандарт), устраняющих различие возрастного состава населения сравниваемых групп или одной и той же территории при анализе динамики, как это принято в изданиях МАИР. Стандартизованные показатели смертности населения

Таблица 1

Динамика численности населения России с 1959 г. и удельных весов лиц в возрасте 60 лет и старше (у мужчин) и 55 лет и старше (у женщин) [31–34]

1959 г.			
	Оба пола	Мужчины	Женщины
Все население	117534,3	52424,8	65109,5
М60> Ж55>	13826,8	3241,9	10584,9
%	11,8	6,2	16,2
1979 г.			
	Оба пола	Мужчины	Женщины
Все население	137409,9	63208,3	74201,7
М60> Ж55>	22436,5	5387,8	17048,7
%	16,3	8,5	23,0
1989 г.			
	Оба пола	Мужчины	Женщины
Все население	147021,9	68713,9	78308,0
М60> Ж55>	27195,6	6945,9	20249,6
%	18,5	10,1	25,9
2010 г.			
	Оба пола	Мужчины	Женщины
Все население	142856,5	66046,6	76809,9
М60> Ж55>	31713,9	8953,1	22760,8
%	22,2	13,6	29,6
2016 г.			
	Оба пола	Мужчины	Женщины
Все население	146544,7	67896,5	78648,1
М60> Ж55>	35986,3	10489,9	25496,4
%	24,6	15,4	32,4
2017 г.			
	Оба пола	Мужчины	Женщины
Все население	146804,4	68044,3	25904,6
М60> Ж55>	36685,1	10780,5	25904,6
%	25,0	15,8	32,9

России от ЗНО с 1960 г. и до настоящего времени у мужчин и у женщин неуклонно снижаются, что свидетельствует об успехах деятельности онкологической службы по всем ее направлениям.

2. Структура онкологической патологии. Хорошо известно, что ЗНО – это сотни заболеваний с различной этиологией, методами ранней диагностики и лечения. Все ЗНО можно условно разделить на 3 группы:

– с высоким уровнем летальности, когда медиана выживаемости исчисляется в месяцах (рак печени, поджелудочной железы, пищевода, желудка, гортаноглотки, головы и шеи, головного мозга и некоторые другие ЗНО);

– со средним уровнем летальности, когда медиана выживаемости составляет 1–3 года (ободочная и прямая кишка, яичник, почка, мочевого пузыря, неходжкинская лимфома и др.);

– с низким уровнем летальности, медиана выживаемости более 5 лет (молочная железа, предстательная железа, щитовидная железа, половой член, яичко, меланома кожи и некоторые другие).

3. Окружающая среда стала более благоприятной.

4. Профессиональная вредность более жестко контролируется.

5. Социально-экономическое состояние в стране постоянно улучшается.

6. Существенно осложнилась доступность медицинской помощи сельскому населению России.

Что произошло в России за последние 70 лет

1. В 2 раза увеличился удельный вес пожилой группы населения (пенсионного возраста) – влияние на уровень смертности; грубый показатель смертности возрастает.

2. Структура онкопатологии – развитие благоприятное: существенно уменьшились удельные веса локализаций с высоким уровнем летальности (рак пищевода, желудка, легких и др.) и увеличились удельные веса локализаций с низкой летальностью (рак молочной железы, предстательной железы, меланома кожи и др.): грубый показатель смертности от ЗНО уменьшается.

3. В 90-е годы XX столетия закрылись многие промышленные предприятия, исчезли в огромном

количестве производственные вредности – грубый показатель смертности от ЗНО уменьшается.

4. Социально-экономическое состояние в стране резко улучшилось, по сравнению с 80–90-ми гг. XX столетия: появился широкий ассортимент продуктов питания, улучшились жилищные условия граждан – грубый показатель смертности уменьшается.

5. Доступность медицинской помощи осложнилась, так как ликвидировано большое количество амбулаторий и больниц, особенно в сельской местности, появилась частная медицина, однако построено много современных исследовательских центров с новым оборудованием и новейшими разработками лекарственных средств и новых методов лечения больных – грубый показатель смертности населения от ЗНО не должен был резко измениться.

Среднероссийский «грубый» показатель за последний год уменьшился на 2,83 %, а стандартизованный – на 3,38 %. Мы обращаем внимание на то, что оценку динамики смертности надо проводить за более значительный период. Динамика грубых и стандартизованных показателей смертности от ЗНО с 2000 по 2017 г. на оба пола свидетельствует, что грубый показатель смертности, несмотря на увеличение доли лиц пенсионного возраста, снизился на 2,7 %, а стандартизованный показатель уменьшился практически на 20 % (19,6 %). В Москве за этот период стандартизованный показатель смертности от ЗНО снизился на 33,24 %, в Санкт-Петербурге – на 22,47 %, в Тамбовской области – на 35,69 %.

В табл. 2 представлена динамика грубых и стандартизованных показателей смертности населения России от ЗНО отдельно для мужчин и женщин по основным локализациям с 2000 по 2017 г. [1, 2–11, 17, 35]. По всем ЗНО (С00–96) у мужчин уменьшились грубые показатели на 4,5 %, а стандартизованные показатели – на 22,04 %. У женщин эти показатели снизились на 0,2 % и 15,94 % соответственно. Надо иметь в виду, что грубый показатель практически не изменился, в то время как за период с 2000 по 2017 г. удельный вес женщин пенсионного возраста возрос с 16,2 до 32,9 %.

По отдельным локализациям наиболее значительно снизился стандартизованный показатель смертности населения среди мужчин, больных раком желудка (на 46,04 %), раком легкого (на 33,5 %), раком мочевого пузыря (на 26,41 %), меланомы кожи (на 20,21 %), раком пищевода (на 18,82 %), опухолями лимфатической и кроветворной ткани (на 14,33 %), раком прямой кишки (на 14,14 %). Резко возрос показатель смертности населения России от ЗНО предстательной железы (на 44,51 %) и ЗНО головного мозга (на 7,57 %).

Среди женского населения России наиболее резко снизилась смертность от ЗНО кожи (кроме мела-

номы) – на 50,75 %, от рака желудка – на 48,49 %, от рака мочевого пузыря – на 29,63 %, от рака пищевода – на 25,24 %, от рака прямой кишки – на 24,04 %. Возросла смертность женщин от рака поджелудочной железы (на 18,12 %), меланомы кожи (на 13,27 %) и шейки матки (на 2,37 %).

Прежде всего, хотелось бы обратить внимание на то, что при оценке динамики смертности огромное значение имеет численность населения территории. Важно иметь в виду, что, чем меньше численность населения на территории, тем больше вероятность воздействия случайных факторов, влияющих на величину показателя смертности. Чем больше численность населения, тем устойчивее показатели. Это легко проследить на графиках динамических рядов любых явлений, в том числе и смертности. На районном уровне амплитуда уровня показателя заболеваемости и смертности менее устойчива, и ее колебания максимальны, на областном уровне они существенно сглажены, на федеральном – тем более. На всероссийском уровне мы наблюдаем устойчивые тренды, которые могут поколебать только особые обстоятельства, такие как войны, катастрофы и в нашем случае в 90-е годы резкая смена экономической формации. В связи с изложенным нет смысла осуществлять поквартальный, тем более помесечный, контроль смертности населения по группе неэпидемических заболеваний, на величины которого врачи, в том числе и главные, никакого влияния оказать не могут.

Важно любые социальные процессы рассматривать на протяжении длительного периода, но не менее календарного года. Многие административные территории имеют небольшую численность населения, и годовые колебания показателей являются естественным процессом. Но даже в «грубых» показателях ни в одном федеральном округе России в 2017 г. не отмечено увеличения смертности от ЗНО.

Состояние уровней заболеваемости и смерти населения России от ЗНО

В 2017 году в России зарегистрировано более 600 тыс. (617 177) впервые в жизни учтенных случаев ЗНО, число умерших – 290 622 человека. Индекс достоверности учета (ИДУ – отношение числа умерших к заболевшим) с 1995 г. снизился к 2017 г. с 0,72 до 0,47, или на 34,7 % (рис. 1). Среди мужчин России ИДУ ЗНО снизился с 0,74 до 0,55, или на 25,7 %; среди женщин – с 0,63 до 0,40, или на 36,5 % (рис. 1). ИДУ снижается, достоверность учета возрастает, что подтверждает благоприятное состояние общей динамики объективных показателей, характеризующих состояние развития системы противораковых мероприятий. На 100 тыс. жителей в России регистрируется 420,3 случая заболеваний ЗНО и 197,94 умерших от этой причины. Планируемое Минздравом России

Таблица 2

Динамика грубых и стандартизованных показателей смертности населения России по некоторым локализациям ЗНО (величина I – прирост или убыль показателя) [4, 9]

Мужчины

Локализация	Грубый показатель			Стандартизованный показатель		
	2000 г.	2017 г.	I	2000 г.	2017 г.	I
C15 (пищевод)	8,11	8,08	-0,4	6,8	5,52	-18,82
C16 (желудок)	36,82	24,12	-34,5	30,43	16,42	-46,04
C18 (ободочная кишка)	11,09	14,30	28,9	9,25	9,52	2,92
C19–21 (прямая кишка)	11,52	12,26	6,4	9,55	8,2	-14,14
C22 (печень)	6,98	8,25	18,2	5,81	5,60	-3,61
C33,34 (легкое)	73,67	59,66	-19,0	60,8	40,43	-33,50
C44,46.0 (кожа, кроме меланомы)	1,10	1,14	3,6	0,94	0,75	-20,21
C61 (предстательная железа)	9,82	18,46	88,0	8,29	11,98	44,51
C64 (почки)	6,55	7,61	16,2	5,49	5,20	5,28
C67 (мочевой пузырь)	8,37	7,15	-14,6	6,40	4,71	-26,41
C70–72 (головной мозг и др. отделы ЦНС)	4,39	5,49	25,1	3,83	4,12	7,57
C81–96 (лимфатическая и кровеносная ткань)	11,06	11,40	3,1	9,63	8,25	-14,33
C00–96 (все новообразования)	239,52	228,77	-4,5	199,61	155,61	-22,04

Женщины

Локализация	Грубый показатель			Стандартизованный показатель		
	2000 г.	2017 г.	I	2000 г.	2017 г.	I
C15 (пищевод)	2,23	1,78	-20,2	1,03	0,77	-25,24
C16 (желудок)	24,24	15,09	-37,7	12,58	6,48	-48,49
C18 (ободочная кишка)	14,13	16,87	19,40	7,16	6,79	-5,17
C19–21 (прямая кишка)	11,08	10,17	-8,2	5,7	4,33	-24,04
C22 (печень)	4,67	5,38	15,20	2,49	2,33	-6,43
C25 (поджелудочная железа)	8,12	11,41	40,50	4,14	4,89	18,12
C33,34 (легкое)	11,38	12,15	6,80	5,92	5,58	-5,74
C43 (меланома кожи)	1,83	2,48	35,50	1,13	1,28	13,27
C44,46.0 (кожа, кроме меланомы)	1,36	0,98	-27,90	0,67	0,33	-50,75
C50 (молочная железа)	28,12	28,06	-0,2	17,24	14,24	-17,40
C53 (шейка матки)	8,15	8,23	1,0	5,06	5,18	2,37
C54,55 (другие новообразования матки)	7,89	8,46	7,2	4,38	4,0	-8,68
C56 (яичник)	9,48	9,76	3,0	5,81	5,14	-11,53
C64 (почки)	3,66	4,07	11,2	2,01	1,77	-11,94
C67 (мочевой пузырь)	1,78	1,55	-12,9	0,81	0,57	-29,63
C70–72 (головной мозг и др. отделы ЦНС)	3,48	4,98	43,1	2,79	2,95	5,73
C81–96 (лимфатическая и кровеносная ткань)	9,14	9,98	9,2	6,1	5,2	-14,75
C00–96 (все новообразования)	171,60	171,29	-0,2	96,6	81,2	-15,94

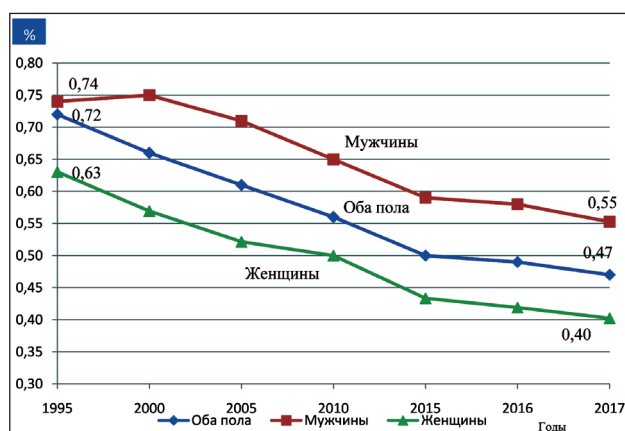


Рис. 1. Динамика индекса достоверности учета ЗНО (%), Россия [15]

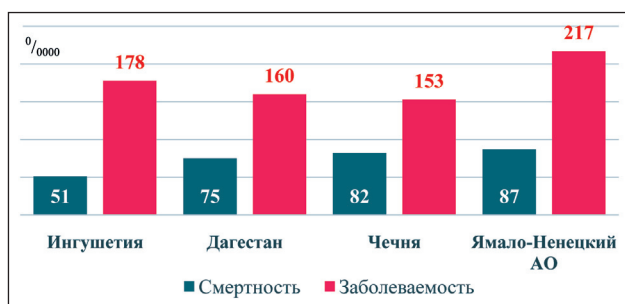


Рис. 2. Минимальные (<100,0 ‰) уровни смертности и заболеваемости населения некоторых территорий России от ЗНО (2017 г.). Грубые показатели [9]

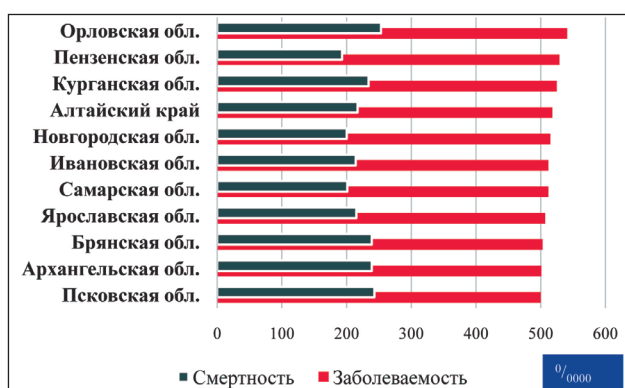


Рис. 3. Максимальные уровни смертности и заболеваемости населения (500,0 и более на 100 тыс.) некоторых территорий России от ЗНО (2017 г.). Грубые показатели [9]

к 2024 г. снижение смертности до 185 на 100 000 маловероятно [9]. Сейчас стандартизованные показатели заболеваемости ЗНО в России составляют менее 250 (243,3) на 100 тыс населения, тогда как в экономически развитых странах этот показатель превышает 400 ‰ [23]. В ряде экономически развитых стран смертность от ЗНО вышла на первое место.

Рассмотрим реальное состояние дел на конкретных материалах. Число умерших тесным образом связано с количеством первично учтенных случаев заболевания населения ЗНО. Смертность населения России <200 ‰ всецело связана с низким уровнем заболеваемости ЗНО на отдельных территориях России (Дагестан, Чечня, Ингушетия и др.), где число первичных случаев рака менее 100 на 100 тыс. населения и требуется проведение большой организационно-методической работы по налаживанию первичного учета. Естественно, здесь и не может быть высокого уровня смертности. Грубый показатель заболеваемости населения ЗНО (оба пола), равный более 400 случаев ЗНО на 100 000 населения, регистрируется на 60 административных территориях России, в том числе на 11 территориях его величина превышает 500 ‰. Вряд ли на этих территориях можно планировать уменьшение смертности ниже 200 ‰. На приведенных рисунках представлены величины показателей заболеваемости и смертности по максимальным и минимальным их уровням (рис. 2, 3) [9].

Среднесрочный прогноз смертности населения России от ЗНО

Прогноз – система научных исследований качественного и количественного характера, направленная на получение возможного уровня прогнозируемых показателей при условии сохранения комплекса влияющих на ее изменение факторов. Наиболее простым и во многих случаях достаточно эффективным является метод экстраполяции. В данном случае рассмотрим возможные вероятные уровни смертности населения России от ЗНО к 2025 г. Для снижения даже грубых показателей смертности есть достаточно весомые причины. Во-первых, мы наблюдаем постоянное снижение удельных весов ЗНО с высоким уровнем летальности, во-вторых, в стране проводится огромная работа, направленная на выявление ЗНО на максимально раннем этапе развития опухоли и достижение максимального эффективного лечения, что подтверждается проведенным нами расчетом 5-летней относительной выживаемости больных на 12 административных территориях по базам данных территориальных раковых регистров, на основе более чем 2 млн наблюдений. Что касается стандартизованных показателей смертности, то начиная с 1960 г. они постоянно снижаются [13].

Для расчета прогноза смертности населения России до 2025 г. мы построили 2 динамических

Таблица 3

Динамика грубых и стандартизованных показателей смертности населения России от ЗНО, выровненных методом скользящей средней

Годы	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Стандартизованные показатели	133	131	130	129	127	126	125	125
Грубые показатели	203	201	201	201	199	201	202	205

Годы	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Стандартизованные показатели	124	123	121	118	117	116	114	112
Грубые показатели	204	203	201	201	199	202	202	198

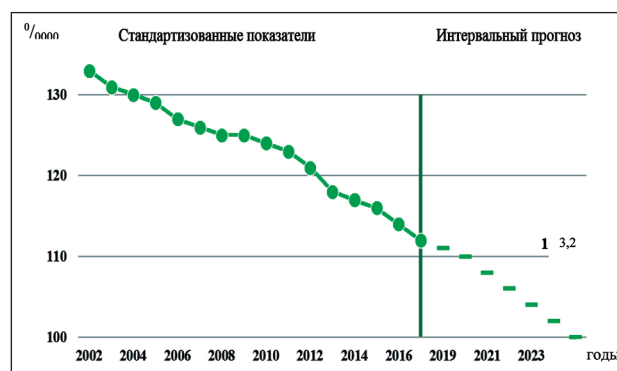
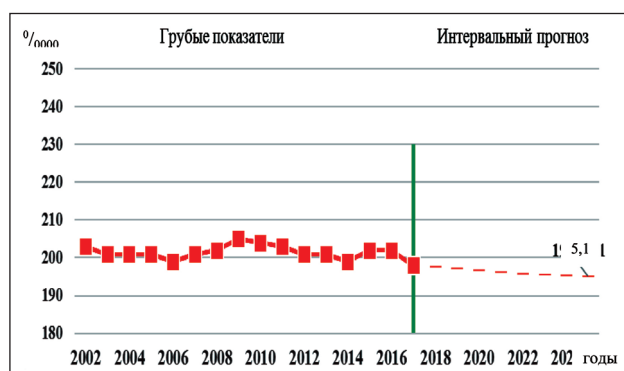


Рис. 4. Динамика грубых и стандартизованных показателей смертности населения России от злокачественных новообразований (оба пола)

ряда — ряд грубых показателей смертности и ряд стандартизованных показателей. Прежде всего, в каждом ряду для более точного получения искомым величин мы постарались их сгладить, применив метод скользящей средней (табл. 3, рис. 4).

Таким образом, проведенное исследование подтвердило неуклонное снижение смертности от ЗНО населения России, особенно в стандартизованных показателях. Реально достижение по среднесроч-

ному прогнозу величин «грубого» показателя смертности до $195 \pm 5,1$, а стандартизованного — до $100 \pm 3,2$ при условии сохранения существующего состояния социально-экономического уровня развития страны. Надеемся, что сохранится тенденция к достаточно активному снижению смертности от локализаций ЗНО с высоким уровнем летальности: пищевода, желудка, легкого, мочевого пузыря и меланомы кожи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Серенко А.Ф., Роменский А.А. Заболеваемость населения СССР злокачественными новообразованиями и смертность от них. М., 1970. 80. [Serenko A.F., Romenskiy A.A. Cancer incidence and mortality in USSR. Moscow, 1970. 80. (in Russian)].
2. Серенко А.Ф., Церковный Г.Ф. Злокачественные новообразования (статистические материалы по СССР). М., 1974. 188. [Serenko A.F., Tserkovnyi G.F. Cancer Statistics in USSR. Moscow, 1974. 188. (in Russian)].
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения России в 1995 году. М., 1997. 248. [Chissov V.I., Starinskiy V.V., Remennik L.V. Cancer incidence and mortality in 1995 in Russia. Moscow, 1997. 248. (in Russian)].
4. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). М., 2002. 264. [Chissov V.I., Starinskiy V.V. Cancer incidence and mortality in 2000 in Russia. Moscow, 2002. 264. (in Russian)].
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность). М., 2007. 252. [Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in 2005 in Russia. Moscow, 2007. 252. (in Russian)].
6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). М., 2012. 260. [Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in 2010 in Russia. Moscow, 2012. 260. (in Russian)].
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017. 250. [Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in 2015 in Russia. Moscow, 2017. 250. (in Russian)].
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in 2016 in Russia. Moscow, 2018. 250. (in Russian)].
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in 2017 in Russia. Moscow, 2018. 250. (in Russian)].
10. Напалков Н.П., Церковный Г.Ф., Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в СССР. Сб. научн. трудов. Л., 1980. 154. [Napalkov N.P., Tserkovnyi G.F., Merabishvili V.M. Cancer incidence in USSR. Leningrad, 1980. 154. (in Russian)].
11. Напалков Н.П., Мерабишвили В.М., Церковный Г.Ф. Злокачественные новообразования в СССР. Сб. научн. трудов. Л., 1983; 145. [Napalkov N.P., Merabishvili V.M., Tserkovnyi G.F. Cancer incidence in USSR. Sb. nauchn. трудов. Leningrad. 1983; 145. (in Russian)].
12. Козлова Е.В. Заболеваемость и смертность от рака населения РСФСР. Вопросы этиологии опухолей, предопухолевые заболевания, опухоли костей, опухоли яичников, химиотерапия опухолей, организация противораковой борьбы в СССР. Труды Второй Всесоюзной онкологической конференции. Л.; 1959. 829–832. [Kozlova E.V. Cancer incidence and mortality in USSR. Trudy Vtoroi Vsesoyuznoi onkologicheskoi konferentsii. Leningrad; 1959. 829–832. (in Russian)].
13. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). СПб., 2017. 282. [Merabishvili V.M. Cancer incidence and mortality in the North-West Federal District of Russia. SPb, 2017. 282. (in Russian)].

14. Мерабишвили В.М., Чаклин А.В. К истории онкологической статистики. Большая медицинская энциклопедия, 17. М., 1981. 1056–59. [Merabishvili V.M., Chaklin A.V. To the history of cancer statistics. Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya, 17. Moscow, 1981. 1056–59. (in Russian)].
15. Мерков А.М. Демография. М., 2007. 683. [Merkov A.M. Demography. Moscow, 2007. 683. (in Russian)].
16. Мерков А.М. Анализ данных о смертности от ЗНО. Вопросы онкологии. 1971; 17(12): 43–8. [Merkov A.M. Analysis of data on cancer mortality. Problems in Oncology. 1971; 17(12): 43–8. (in Russian)].
17. Напалков Н.П., Церковный В.М., Преображенская М.Н. Смертность населения СССР от злокачественных новообразований. Вопросы онкологии. 1977; 23 (1): 3–12. [Napalkov N.P., Tserkovnyi V.M., Preobrazhenskaya M.N. Cancer mortality in USSR. Problems in Oncology. 1977; 23 (1): 3–12. (in Russian)].
18. Новосельский С.А. К вопросу о возрастании смертности от рака. Русский врач (Санкт-Петербург). 1911; 41: 1579–80. [Novoselskii S.A. To the problem dealing with increasing mortality from cancer. Russian Physician. 1911; 41: 1579–80. (in Russian)].
19. Мерков А.М., Церковный Г.Ф., Кауфман Б.Д. Организация противораковой борьбы в СССР. Л., 1962. 123. [Merkov A.M., Tserkovnyi G.F., Kaufman B.D. Organization of anti-cancer struggle in the USSR. Leningrad, 1962. 123. (in Russian)].
20. Петров Н.Н. К методике изучения рака. Врачебная газета. 1930; 5: 349–59. [Petrov N.N. To cancer research. Vrachebnaya gazeta. 1930; 5: 349–59. (in Russian)].
21. Преображенская М.Н., Церковный Г.Ф., Штраус З.Э. О некоторых особенностях заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в СССР. Вестник АМН СССР. 1973; 3: 84–7. [Preobrazhenskaya M.N., Tserkovnyi G.F., Shtraus Z.E. On some features of cancer morbidity and mortality in USSR. Vestnik AMN SSSR. 1973; 3: 84–7. (in Russian)].
22. Напалков Н.П., Церковный Г.Ф., Демидов В.П., Мерабишвили В.М. Смертность населения СССР от злокачественных новообразований. ДСП. Л., 1981. 174. [Napalkov N.P., Tserkovnyi G.F., Demidov V.P., Merabishvili V.M. Cancer mortality in USSR. DSP. Leningrad, 1981. 174. (in Russian)].
23. Cancer incidence in five continents. Vol. X. Lyon: IARC [Internet]. URL: <http://ci5.iarc.fr/Default.aspx>. (cited 2019 10 January).
24. Napalkov N.P., Tserkovnyi G.F., Merabishvili V.M., Parkin D.M., Smans M., Muir C.S. Cancer incidence in the USSR. IARC Scientific Publications № 48. 2nd ed. Lyon: IARC. 1983. 75.
25. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950–57). Japan: Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, 1960.
26. Segi M. Age-adjusted death rates for cancer for selected sites in 40 countries in 1976. Japan: Nagoya University, 1981. 250.
27. Мерабишвили В.М. Медико-статистический терминологический словарь: методическое пособие для врачей, ординаторов, аспирантов и научных сотрудников. М., 2018. 100. [Merabishvili V.M. Medical-statistical terminological dictionary: a manual for doctors, residents, graduate students and researchers. Moscow, 2018. 100. (in Russian)].
28. Мерабишвили В.М. О методах изучения заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них. М., 1979. 42–9. [Merabishvili V.M. On the methods of studying the cancer incidence and mortality. Moscow, 1979. 42–9. (in Russian)].
29. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I. СПб.; 2011. 221. [Merabishvili V.M. Cancer statistics (traditional methods, new information technologies): Guideline for doctors. Part I. Saint-Peterburg; 2011. 221. (in Russian)].
30. Смертность населения СССР от ЗНО в 1971, 1972 гг. (статистические материалы). Советское здравоохранение. 1974; 33(4): 94–5. [Cancer mortality in USSR in 1971 and 1972. Soviet Health Care. 1974; 33(4): 94–5. (in Russian)].
31. Демографический ежегодник России. 2005. М.: Росстат; 2005. 595. [Demographic Yearbook of Russia. 2005. Moscow: Rosstat; 2005. 595. (in Russian)].
32. Демографический ежегодник России. 2015. М.: Росстат; 2016. 264. [Demographic Yearbook of Russia. 2015. Moscow: Rosstat; 2016. 264. (in Russian)].
33. Демографический ежегодник России. 2016. М.: Росстат; 2017. 263. [Demographic Yearbook of Russia. 2016. Moscow: Rosstat; 2017. 263. (in Russian)].
34. Мерабишвили В.М. Справочник сопоставления кодов МКБ-9 и МКБ-10 пересмотров по классу новообразований. СПб. Популяционный раковый регистр Санкт-Петербурга; 1998. 91. [Merabishvili V.M. Manual for the ICD-9 and ICD-10 code comparison revisions for neoplasms. registr St-Petersburg; 1998. 91. (in Russian)].
35. Статистические материалы 1979 и 1980 гг. Вестник статистики. 1981; 11: 72. [Statistical materials for 1979 and 1980. Herald of Statistic. 1981; 11: 72. (in Russian)].
36. Здравоохранение в России. 2005. М.; 2006. 390. [Health care in Russia. 2005. Moscow: Rosstat; 2006. 390. (in Russian)].
37. Здравоохранение в России. 2007. М., 2007. 355. [Health care in Russia. 2007. Moscow, 2007. 355. (in Russian)].
38. Здравоохранение в России. 2015. М., 2015. 174. [Health care in Russia. 2015. Moscow, 2015. 174. (in Russian)].

Поступила/Received 24.01.19
Принята в печать/Accepted 25.04.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мерабишвили Вахтанг Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, председатель научно-методического Совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного региона России, заведующий научной лабораторией онкологической статистики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: MVM@niioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru. SPIN-код: 57056327. Author ID (Scopus): 7007063658.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор объявляет, что у него нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Vakhtang M. Merabishvili, MD, Professor, Chairman of the Scientific Council for the Development and Methodological information systems oncology service of the North-West region of Russia, Head of the Scientific laboratory of cancer statistics of Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: MVM@niioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru. Author ID (Scopus): 7007063658.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The author declare that he have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-13-20
УДК: 616.5-006.81-08:615.37:615.036.8

Для цитирования: Новик А.В., Яременко Е.В., Анохина Е.М., Нехаева Т.Л., Семенова А.И., Латипова Д.Х., Проценко С.А., Балдуева И.А. Использование систем RECIST 1.1 и irRC для оценки ответа на терапию ипилимумабом или дендритноклеточными вакцинами у пациентов с диссеминированной меланомой кожи. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 13–20. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-13-20.

For citation: Novik A.V., Yaremenko E.V., Anokhina E.M., Nehaeva T.L., Semenova A.I., Latipova D.Kh., Protsenko S.A., Baldueva I.A. RECIST 1.1 and irRC for response assesment in patients with disseminated cutaneous melanoma treated with ipilimumab or dendritic cell vaccine. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 13–20. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-13-20.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМ RECIST 1.1 И irRC ДЛЯ ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ИПИЛИМУМАБОМ ИЛИ ДЕНДРИТНОКЛЕТОЧНЫМИ ВАКЦИНАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

**А.В. Новик^{1,3}, Е.В. Яременко³, Е.М. Анохина¹, Т.Л. Нехаева¹, А.И. Семенова¹,
Д.Х. Латипова¹, С.А. Проценко¹, И.А. Балдуева^{1,2}**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹
Россия, г. Санкт-Петербург, 197758, ул. Ленинградская, 68.

E-mail: anovik@list.ru¹

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия²
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41²

ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия³
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2А³

Аннотация

Для оценки эффективности новых методов иммунотерапии были созданы специализированные системы оценки объективного ответа на лечение. Однако роль и преимущества использования конкретной методики до сих пор не ясны. Нами проведено ретроспективное сравнение оценки эффективности различных по механизму действия методов иммунотерапии – ипилимумаба (IPI) и аутологичной дендритноклеточной вакцины (DCV) – по системам RECIST 1.1 и irRC. В исследование включено 82 пациента с диссеминированной или местнораспространенной нерезектабельной меланомой кожи III–IV стадии, получавших IPI (n=55) или DCV (n=27). Оценку ответа по каждой из систем сопоставляли с общей выживаемостью больных (OS). Эффект лечения по любой системе позволял прогнозировать OS больных, получавших IPI (p=0,0001 для каждой системы), но не DCV (p=0,357 и p=0,411 для RECIST 1.1 и irRC соответственно). Частота расхождений ответов на лечение между разными системами оценки была сопоставима для IPI и DCV (10 % и 19 % соответственно, p>0,05). В группе IPI медиана OS при прогрессировании заболевания (PD) по двум системам составила 8,8 мес, PD по RECIST 1.1 и стабилизация заболевания (SD) по irRC OS наблюдалась у 2 больных с ОБ – 29,1+ мес и 16,7 мес. При обратной ситуации у 2 больных OS составила 11,6+ и 12 мес. Медиана OS при SD по 2 системам – 25,5 мес, при объективном ответе – 35,2 мес. В группе DCV у пациентов с PD по обеим системам (медиана OS – 11,3 мес) показатели OS не отличались от SD (9,8 мес). При смешанном ответе (PD по одной системе и SD по другой) показатели OS у больных составили 29,7 мес, 8,7 мес, 9,5+ мес. При объективном ответе наблюдались лучшие показатели OS: 70,3+ мес, 9,5 мес, 102,9+ мес. Таким образом, расхождение оценок ответа по системам RECIST 1.1 и irRC одинаково часто встречается при различных методах иммунотерапии, но имеет различное значение для прогнозирования OS. Требуется отдельная оценка применимости системы irRC для иммунопрепаратов с разными механизмами действия.

Ключевые слова: меланома, ипилимумаб, дендритноклеточные вакцины, RECIST, irRC, ответ на лечение, иммунотерапия.

RECIST 1.1 AND irRC FOR RESPONSE ASSESMENT IN PATIENTS WITH DISSEMINATED CUTANEOUS MELANOMA TREATED WITH IPILIMUMAB OR DENDRITIC CELL VACCINE

**A.V. Novik^{1,3}, E.V. Yaremenko³, E.M. Anokhina¹, T.L. Nehaeva¹, A.I. Semenova¹,
D.Kh. Latipova¹, S.A. Protsenko¹, I.A. Baldueva^{1,2}**

N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of health of Russian Federation,
St. Petersburg, Russia¹

68, Leningradskaya Street, 197758-St. Petersburg, Russia¹

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia²

41, Kirochnaya Street, 191015-St. Petersburg, Russia²

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia³

2A, Litovskaya Street, 194100-St. Petersburg, Russia³

Abstract

Special systems were developed for response assessment of immuno-oncology drugs. The role and benefits of particular system in assessing the efficacy of different immunotherapy methods are not clear yet. The objective of this study is to compare the responses on ipilimumab (IPI) or dendritic cell vaccines (DCV) therapy by RECIST 1.1 and irRC criteria. Eighty-two patients with unresectable disseminated or locally advanced stage III-IV melanoma were included. Fifty-five patients were treated with IPI and 27 – with DCV at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology from 2007 to 2016. Response by each system was compared to overall survival (OS). Response by both systems was a good marker for OS in IPI group ($p=0,0001$ for both systems) but not in DCV group ($p=0,357$ for RECIST and $p=0,411$ for irRC). Discrepancies in responses by different systems were detected in 5 patients in the IPI group and in 5 patients in the DCV group ($p>0.05$). The median of OS in IPI patients with PD by both systems was 8.8 mo. In case of mixed responses, (RECIST progression disease (PD) and irRC stable disease) OS in IPI group was 29.1+ mo, 16.7 mo. In the case of SD by RECIST and PD by irRC OS was 11.6+ mo. One patient with PD by RECIST and partial response by irRC lived 16.3 mo. OS in DCV group was 9.5+, 8.7, 15.3, 29.7 mo. in patients with mixed responses (PD+SD); 15.7 mo. in patient with SD by RECIST and PR by irRC. There was a trend to better overall survival of patients with PD according to the RECIST 1.1 and the absence of PD by irRC system in comparison with the PD by both systems in the treatment of IPI was revealed. In the DCV group the same pattern wasn't found. Thus, both the RECIST 1.1 system and the irRC system are good surrogate markers for the overall survival. SD in patients receiving DCV cannot be considered a good response to therapy, since it does not improve the OS in comparison with patients who has PD by the same system. The irRC system allows to extract a subgroup of patients with better overall survival from patients with PD by RECIST among those who receive IPI but not DCV for systemic therapy of melanoma.

Key words: melanoma, ipilimumab, dendritic cell vaccines, RECIST 1.1, irRC, response assessment, immunotherapy.

Введение

Ингибиторы CTLA4 и PD-1 показали значительную, ранее недостижимую эффективность в лечении метастатической меланомы кожи, что сделало иммунотерапию новым стандартом лечения данного заболевания [1]. Другие виды иммунотерапии интенсивно изучаются в настоящее время. Однако вместе с инновационным механизмом действия препаратов были обнаружены необычные типы ответов на лечение. К ним относятся развитие длительного стойкого ответа и достижение эффекта терапии после периода значительного увеличения размера опухоли или появления новых очагов. Такие типы ответов по системе RECIST, наиболее широко используемой методики оценки эффективности терапии, свидетельствуют о прогрессировании процесса и необходимости

смены лечебной тактики [2]. Изначально эта система разрабатывалась для универсальной оценки динамики лечения на ранних стадиях II фазы различных исследований цитостатиков. В дальнейшем эта система зарекомендовала себя во всех этапах клинических испытаний: от ранней фазы I до стадии подтверждения фазы III [3]. Тем не менее при проведении иммунотерапии ипилимумабом (первым препаратом из класса модуляторов иммунного синапса) у ряда пациентов отмечался регресс опухолевых очагов без какой-либо новой терапии, поэтому такие особенные ответы получили название «псевдопрогрессирование» [4, 5]. Это потребовало пересмотра подходов к оценке опухолевых очагов и привело к созданию системы irRC. В исследовании J.D. Wolchok et al. показано, что у части больных с прогрессированием заболевания (PD) на

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	ДКВ (n=27)	ИПИ (n=55)	Всего (n=82)	p
Пол				
Муж	12 (44 %)	26 (47 %)	38 (46 %)	0,058
Жен	15 (56 %)	29 (53 %)	44 (54 %)	
Средний возраст, лет	51	53	52	-
Стадия				
IIС	-	1 (2 %)	1 (1 %)	0,867
IIIС	2 (7 %)	3 (5 %)	5 (6 %)	
IVM1 (неуточненная)	2 (7 %)	2 (4 %)	4 (5 %)	
IVM1a	4 (15 %)	7 (13 %)	11 (13 %)	
IVM1b	6 (22 %)	13 (24 %)	19 (23 %)	
IVM1c	13 (48 %)	29 (53 %)	42 (51 %)	
Медиана времени наблюдения	21,7 мес	20,5 мес	20,9 мес	0,159

фоне лечения ипилимумабом выживаемость не соответствовала опухолевому ответу и была гораздо длительнее [6]. Именно для выделения этой категории пациентов была разработана система irRC – первая из специализированных систем оценки ответа на иммунотерапию. При сравнении ответа на терапию системам ВОЗ и irRC у 10 % пациентов ПЗ по системе ВОЗ соответствовало клиническому эффекту (СВ) по системе irRC. Через пять лет F.S. Hodi et al. проследили динамику опухолевых ответов по системам RECIST 1.1 и irRC у пациентов, получавших пембролизумаб. Суммарно у 12,9 % больных было выявлено аналогичное расхождение в оценке терапии (PD по RECIST 1.1 против объективного ответа по irRC) [7]. Биопсия показала, что увеличение размеров данных очагов на фоне проводимой терапии обусловлено Т-клеточной инфильтрацией или развившимся некрозом, но никак не опухолевой нагрузкой [8]. Поэтому авторы предложили не учитывать новый очаг как безусловный признак прогрессирования и обосновали необходимость новой оценки ответа на лечение.

В настоящее время существует значительное количество разных методов иммунотерапии [9]. Предполагается, что они обладают сходными особенностями действия, так как целью использования этих методов является активация противоопухолевого иммунного ответа. Оценка эффективности такого лечения с использованием специализированных критериев ответа при применении других классов иммунотерапевтических средств (например, противоопухолевых вакцин) не проводилась.

Поэтому нами проведено исследование, целью которого явилось сравнение использования систем RECIST 1.1 и irRC при лечении ипилимумабом (IPI) и дендритноклеточными вакцинами (DCV) больных метастатической или местнораспространенной неоперабельной формой меланомы кожи в качестве суррогатных маркеров общей выживаемости.

Материал и методы

В исследование включено 82 больных, получавших терапию IPI (n=55) и DCV (n=27) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России» с 2007 по 2016 г. Основными критериями включения в исследование являлись морфологически верифицированный диагноз диссеминированной или местнораспространенной нерезектабельной формы меланомы; проведение терапии IPI или DCV; возможность оценки ответа на лечение по системам RECIST 1.1 и irRC. Сравнимые группы больных были сбалансированы по возрасту, стадии заболевания и средней длительности наблюдения ($p>0,05$) (табл. 1).

Все пациенты получали раннюю системную противоопухолевую терапию. Объективный ответ (OR) оценивался согласно критериям систем RECIST 1.1 и irRC на 8–12-й нед после начала терапии и далее каждые 8–12 нед в течение лечения и после его окончания [10]. В соответствии с требованиями систем оценки подтверждение эффектов проводилось не ранее чем через 4 нед при выявлении полного или частичного регресса по системе RECIST 1.1 и при выявлении полного регресса, частичного регресса или прогрессирования по системе irRC. В качестве оценки ответа на лечение использовался наилучший достигнутый за время терапии и наблюдения результат. В случае выявления прогрессирования процесса оценка по системе RECIST 1.1 далее не проводилась.

Оценка общей выживаемости (OS) проводилась от начала терапии до смерти больного от любой причины. Для анализа данных использовались методы описательной статистики, критерий χ^2 Пирсона, методы непараметрической статистики (критерий знаков), метод Каплана – Майера с использованием статистического пакета SPSS v. 19.

Результаты

Объективный ответ на проведенное лечение оценен у 82 пациентов. При сравнении частоты

OR на лечение в группах IPI и DCV различия при оценке по системам RECIST 1.1 и irRC (табл. 2) оказались статистически не значимыми ($p=0,820$ и $p=0,843$ соответственно).

Расхождения опухолевых ответов выявлены у 10 больных: у 5 (10 %, 95 % ДИ 3–18 %) в группе IPI и у 5 (19 %, 95 % ДИ 6–35 %) в группе DCV (табл. 3). У 6 пациентов зарегистрировано PD по RECIST 1.1 и CB по irRC. Из них у 2 больных в группе IPI и у одного в группе DCV наблюдалось появление нового очага. У двух (IPI) и одного (DCV) больного расхождения обусловлены различным подсчетом размеров. В оставшихся 4 случаях разница в оценках в пользу RECIST 1.1 была полностью обусловлена различиями в вычислении размеров очагов.

Анализ медиан OS пациентов в зависимости от типов ответа на терапию IPI показал, что при увеличении качества ответа хотя бы по одной из систем увеличивается медиана OS. Так, медиана OS при общем PD составила 8,8 мес, при PD по RECIST 1.1 и стабилизации заболевания (SD) по irRC OS – 29,1+ мес, 16,7 мес. При обратной ситуации у 2 больных OS составила 11,6+ мес и 12 мес. Медиана OS при SD по 2 системам – 25,5 мес, при OR – 35,2 мес. (рис. 1А).

При DCV такой закономерности не обнаружено (рис. 1Б). У пациентов с PD по обеим системам (медиана OS – 11,3 мес) показатели OS не отличались от SD (9,8 мес). При смешанном ответе (PD по одной системе и SD по другой) показатели OS у больных составили 29,7 мес, 8,7 мес, 9,5+ мес. При объективном ответе наблюдались лучшие показатели OS: 70,3+ мес, 9,5 мес, 102,9+ мес.

Сравнение выживаемости больных с разными ответами на лечение выявило статистически значимые различия при оценке эффекта IPI как по системе RECIST 1.1, так и по системе irRC ($p=0,0001$ и $p=0,0001$ соответственно). Выживаемость больных, получавших DCV, не имела статистически значимых различий вне зависимости от системы ($p=0,357$ и $p=0,411$ для RECIST 1.1 и irRC соответственно). OS больных с SD по обеим системам практически не отличается от OS больных с PD и SD по RECIST 1.1 и irRC соответственно при использовании IPI (рис. 1Б). При терапии DCV кривые выживаемости больных с SD, PD и смешанным ответом по двум системам схожи. При анализе кривых выживаемости была выявлена тенденция к лучшим результатам лечения у больных со стабилизацией процесса, по крайней мере по одной из систем.

Нами проведено сравнение выживаемости больных с учетом CD (отсутствие прогрессирования по двум системам против других вариантов ответа) и OR (наличие полного или частичного регресса по двум системам против других вариантов ответа). Результаты сравнения представлены на рис. 2 и 3. При терапии IPI и OR ($p=0,011$), и CB ($p=0,0001$) влияют на общую выживаемость. При DCV такого результата не наблюдается ($p=0,221$ для OR и $p=0,897$ для CB). Только объективный ответ на лечение выделяет группу больных с лучшей выживаемостью. Так, однолетняя общая выживаемость больных с OR составляет 50 %, при его отсутствии – 29 %. Вместе с тем из-за малого числа больных с объективным ответом данные различия не достигли статистической значимости.

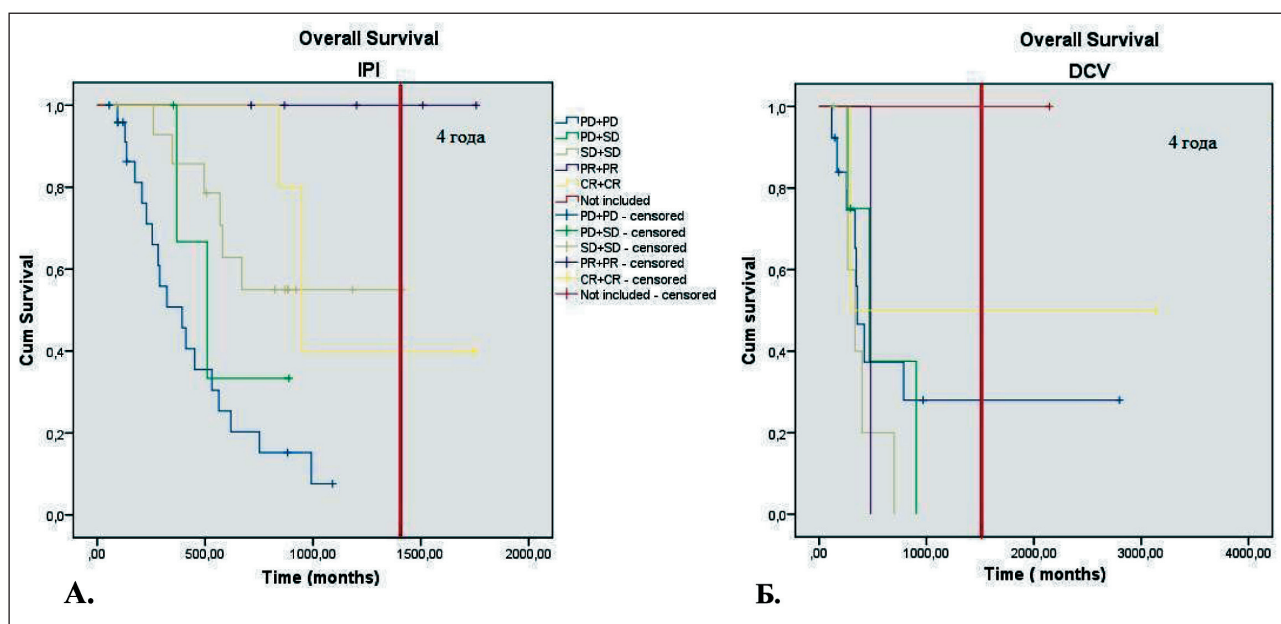


Рис. 1. Общая выживаемость больных в зависимости от оценки эффекта по RECIST 1.1 и irRC:

А – при терапии IPI; Б – при терапии DCV.

Примечание: PD – прогрессирование заболевания, SD – стабилизация заболевания, PR – частичный ответ, CR – полный ответ, DCV – дендритноклеточные вакцины

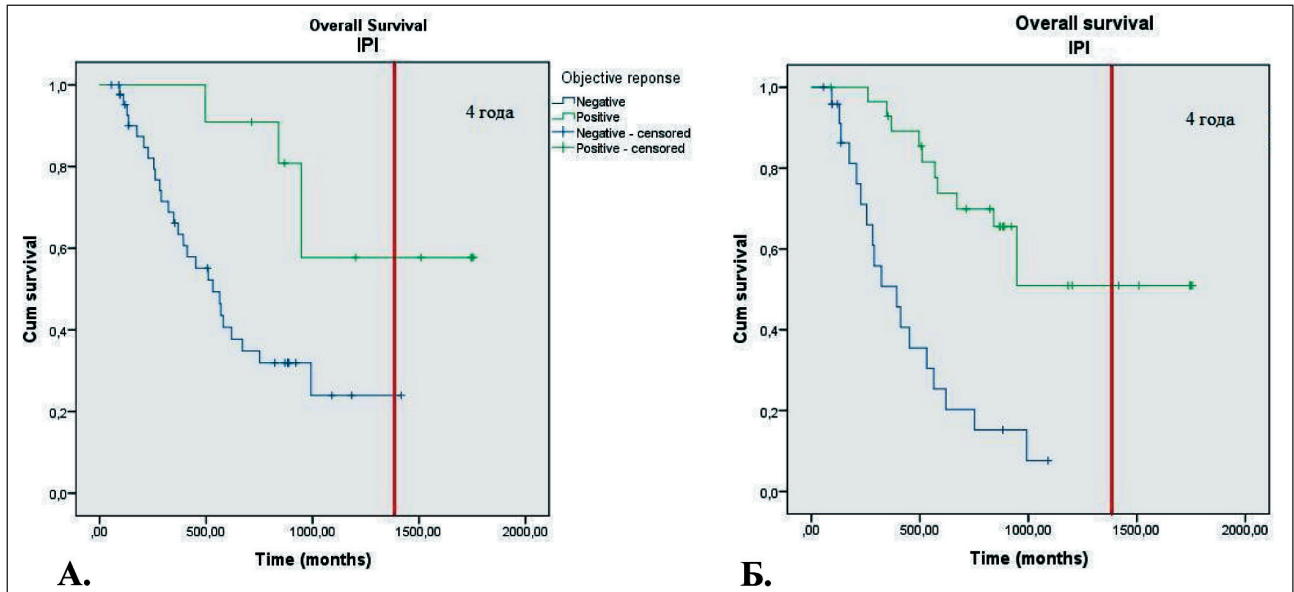


Рис. 2. Общая выживаемость больных, получавших IPI:
А – в зависимости от объективного ответа; Б – в зависимости от клинического эффекта

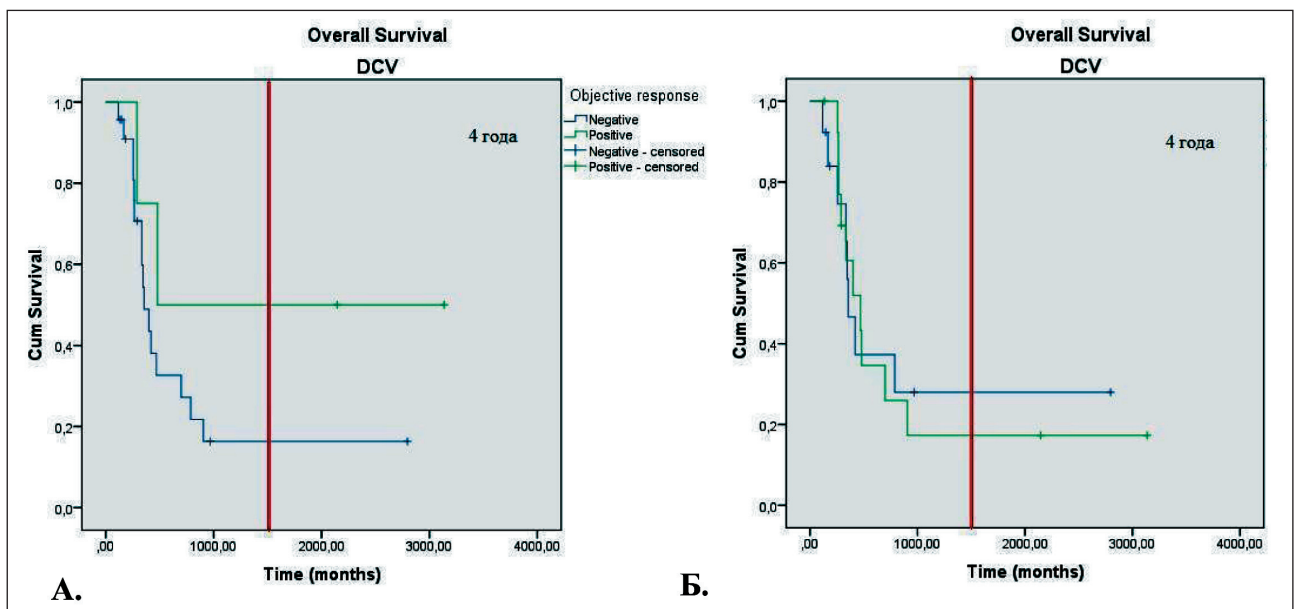


Рис. 3. Общая выживаемость больных, получавших DCV:
А – в зависимости от объективного ответа; Б – в зависимости от клинического эффекта

Обсуждение

Медиана OS пациентов на IPI составила 17,4 мес, что лучше результатов, опубликованных нами в 2014 г., где медиана OS составила 13,5 мес, а также результатов регистрационного исследования, где она составила 10,1 мес [11, 12]. Мы считаем, что причина завышенных результатов в нашей работе кроется в исключении больных, у которых даже первая оценка эффекта по системам RECIST и irRC не была проведена по разным причинам и PD было установлено по клиническим признакам. Малое количество больных в нашем исследовании дает основания считать полученные результаты сопоставимыми и репрезентативными.

В группе IPI частота расхождений ответов по системам RECIST 1.1 и irRC составила 10 %, в группе DCV – 19 %. Возможны две причины расхождений ответов на лечение по указанным системам. Во-первых, в системе RECIST 1.1 используется один размер опухолевого очага, тогда как в системе irRC – 2 размера, что делает ее ближе к системе mWHO. Вместе с тем частота расхождений между одно- и двухразмерными системами, по данным M. Nishino et al., составляет 7 %, что сопоставимо с результатами наших исследований. Ранее было показано, что данные системы характеризуются высокой корреляцией результатов: при первой оценке – 0,959, при второй последовательной

оценке – 0,963, при третьей – 0,953, при четвертой – 0,965 [13]. Поэтому наши результаты не могут быть объяснены исключительно количеством использованных осей измерений.

Более важной причиной отличий могут быть критерии определения PD. В системе irRC новый очаг не определяет качественно факт прогрессирования, как это происходит в системе RECIST. Кроме того, сам факт прогрессирования требует подтверждения при последующей оценке. В работе J.D. Wolchok et al. частота расхождений по критериям ВОЗ и irRC (каждая из которых использует два размера очага) в группе IPI составила 9,7 %, в нашей работе – 10 % [6]. В группе DCV расхождения встречались чаще, чем при IPI, однако эти расхождения статистически не значимы ввиду малого количества наблюдений. Можно предположить, что расхождение оценок объективного ответа по разным системам наблюдается одинаково часто при использовании иммунотерапии с разными механизмами действия. Важно отметить, что в нашей работе 7 из 10 случаев расхождения объяснялись именно различиями в количестве измерений очагов.

Оценка частоты OR используется в клинических исследованиях как суррогатный маркер OS. В группе IPI медиана OS в подгруппе с PD по обеим системам составила 8,8 мес, в подгруппе с PD по RECIST 1.1 и SD по irRC – 29,1+ мес и 16,7 мес. В нашей работе различия в выживаемости больных в данных подгруппах были статистически не значимы из-за небольшого объема выборки ($p=0,324$). Однако в более крупных исследованиях была получена подобная закономерность, подтвержденная статистически [6]. Таким образом, среди группы пациентов, получавших IPI и имеющих PD по RECIST 1.1, системой irRC может быть выделена подгруппа пациентов с благоприятной

выживаемостью (опухолевый ответ системы irRC будет оценен как SD).

Нами проведен поиск публикаций по вакцинотерапии меланомы аутологичными DCV с использованием зрелых дендритных клеток, нагруженных лизатом опухолевых клеток, в базе PubMed 30.09.18 по ключевым словам melanoma, autologous, dendritic cells, antigen-presenting cells, vaccines, response evaluation criteria in solid tumors, recist.

Найдено 2 статьи, которые частично затрагивают тему нашего исследования. В работе L. Ridolfi et al. проводилось лечение 27 пациентов двумя видами зрелых DCV. CB по системе irRC был зарегистрирован у 55,5 % пациентов, OR – у 37 %, медиана OS – 16 мес [14]. Оценки эффекта по другим системам не проводилось. Ретроспективное исследование 14-летнего опыта применения DCV в Италии включило 70 больных. Были получены следующие результаты: CB – 39 %, OR – 6 %, медиана OS – 11,4 мес по системе RECIST 1.1 [15]. В нашем исследовании аналогичные показатели составили CB – 47 и 48 %, OR – 18 и 15 %, медиана OS – 11,3 мес, для систем RECIST 1.1 и irRC соответственно. Данные результаты подтверждают репрезентативность использованной нами популяции больных для анализа. В вышеупомянутых исследованиях медианы OS сопоставимы с медианами OS пациентов, получавших IPI, однако частота объективных ответов в группе DCV значительно ниже, чем в группе IPI.

Причиной этого явления может быть влияние вакцинотерапии на эффективность последующего лечения. Lotem et al. показали, что пациенты, получившие раннюю вакцинотерапию и последующую терапию ипилимумабом, имеют более длительную выживаемость относительно пациентов, получавших монотерапию IPI: 5-летняя выживаемость –

Таблица 2

Эффективность терапии по различным системам оценки

Эффект	RECIST 1.1		irRC	
	IPI (n=55)	DCV (n=27)	IPI (n=55)	DCV (n=27)
CR	5 (9 %)	1 (4 %)	5 (9 %)	1 (4 %)
PR	5 (9 %)	2 (7 %)	6 (11 %)	3 (11 %)
SD	16 (29 %)	8 (30 %)	16 (29 %)	9 (33 %)
Прогрессирование заболевания	29 (53 %)	16 (59 %)	28 (51 %)	14 (52 %)
p	0,820		0,843	

Таблица 3

Частота расхождений ответов по системам RECIST 1.1 и irRC

Лечение	RECIST лучше	Без различий	irRC лучше
IPI (n=55)	2 (4 %)	50 (90 %)	3 (6 %)
DCV (n=27)	1 (4 %)	22 (81 %)	4 (15 %)

46 и 19 % соответственно (относительный риск смерти – 0,46, $p=0,07$) [16]. В исследовании, опубликованном нами ранее, в котором сравнивались эффективность смешанной терапии DCV+IPI и монотерапии IPI, 3-летняя выживаемость составила 59 и 15 % (относительный риск смерти – 0,52, $p=0,049$) [17].

Таким образом, можно утверждать, что оценка клинического эффекта по любой из систем является удовлетворительным маркером общей выживаемости только при использовании IPI, но не DCV. Подобное утверждение свидетельствует о необходимости поиска новых критериев оценки для определения пользы от проведения вакцинотерапии у конкретного больного и отчасти объясняет многочисленные ранее полученные негативные результаты оценки

эффективности вакцин в рамках I и II фазы клинических исследований, где не оценивалась OS. Кроме того, подобный результат требует осторожного отношения к использованию различных систем оценки при иммунотерапии с разными механизмами действия и демонстрирует необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Заключение

Расхождения оценок ответа по системам RECIST 1.1 и irRC одинаково часто встречаются при различных методах иммунотерапии, но имеют различное значение для общей выживаемости. Требуется отдельная оценка применимости системы irRC для иммунопрепаратов с разными механизмами действия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Herzberg B., Fisher D.E. Metastatic melanoma and immunotherapy. *Clin Immunol.* 2016 Nov; 172: 105–110. doi: 10.1016/j.clim.2016.07.006.
2. Kim J.H. Comparison of the RECIST 1.0 and RECIST 1.1 in patients treated with targeted agents: a pooled analysis and review. *Oncotarget.* 2016 Mar 22; 7(12): 13680–7. doi: 10.18632/oncotarget.7322.
3. Litiere S., Collette S., de Vries E.G., Seymour L., Bogaerts J. RECIST learning from the past to build the future. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 Mar; 14(3): 187–192. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.195.
4. Fong L., Small E.J. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 10; 26(32): 5275–83. doi: 10.1200/JCO.2008.17.8954.
5. Wang Q., Gao J., Wu X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade. *Int Immunopharmacol.* 2018 May; 58: 125–135. doi: 10.1016/j.intimp.2018.03.018.
6. Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S., Weber J.S., Hamid O., Lebbé C., Maio M., Binder M., Bohnsack O., Nichol G., Humphrey R., Hodi F.S. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009 Dec 1; 15(23): 7412–20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624.
7. Hodi F.S., Hwu W.J., Kefford R., Weber J.S., Daud A., Hamid O., Patnaik A., Ribas A., Robert C., Gangadhar T.C., Joshua A.M., Hersey P., Dronca R., Joseph R., Hille D., Xue D., Li X.N., Kang S.P., Ebbinghaus S., Perrone A., Wolchok J.D. Patterns of response in patients with advanced melanoma treated with Pembrolizumab (MK-3475) and evaluation of immune-related response criteria (irRC). *J Clin Oncol.* 2016 May 1; 34(13): 1510–7. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0391.
8. Di Giacomo A.M., Danielli R., Guidoboni M., Calabrò L., Carlucci D., Miracco S., Volterrani L., Mazzei M.A., Biagioli M., Altomonte M., Maio M. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother.* 2009 Aug; 58(8): 1297–306. doi: 10.1007/s00262-008-0642-y.
9. Новик А.В. Принципы современной иммунотерапии. Фарматека. 2018; 7(360): 10–18. [Novik A.V. Principles of modern immunotherapy. *Farmateka.* 2018; 7(360): 10–18. (in Russian)]. doi: 10.18565/farmateka.2018.7.10-18.
10. Spiro J., Maintz D., Persigehl T. Response criteria for malignant melanoma: RECIST and irRC. *Radiologe.* 2015 Feb; 55(2): 127–35. doi: 10.1007/s00117-014-2763-y.
11. Новик А.В., Комаров Ю.И., Проценко С.А., Семенова А.И., Балдуева И.А., Дубинина Э.В., Пипиа Н.П., Ахаева З.Ю. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи. Злокачественные опухоли. 2014; 3: 60–3. [Novik A.V., Komarov Yu.I., Protsenko S.A., Semenova A.I., Balduева I.A., Dubinina E.V., Pipia N.P.,
12. Akhaeva Z.Yu. Using if ipilimumab for teratmrnt patients with metastatic malignant melanoma of skin. *Malignant tumors.* 2014; 3: 60–3. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2014-3-60-63.
13. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbé C., Peschel C., Quirt I., Clark J.I., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urba W.J. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19; 363(8): 711–23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
14. Nishino M., Giobbie-Hurder A., Gargano M., Suda M., Ramaiya N.H., Hodi F.S. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res.* 2013 Jul 15; 19(14): 3936–43. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0895.
15. Ridolfi L., Petrini M., Fiammenghi L., Granato A.M., Ancarani V., Pancisi E., Brolli C., Selva M., Scarpi E., Valmorri L., Nicoletti S.V., Guidoboni M., Riccobon A., Ridolfi R. Dendritic cell-based vaccine in advanced melanoma: update of clinical outcome. *Melanoma Res.* 2011 Dec; 21(6): 524–9. doi: 10.1097/CMR.0b013e32834b58fa.
16. de Rosa F., Ridolfi L., Fiammenghi L., Petrini M., Granato A.M., Ancarani V., Pancisi E., Soldati V., Cassan S., Bulgarelli J., Framarini M., Tauceri F., Migliori G., Brolli C., Gentili G., Petracci E., Nanni O., Riccobon A., Ridolfi R., Guidoboni M. Dendritic cell vaccination for metastatic melanoma: a 14-year monoinstitutional experience. *Melanoma Res.* 2017 Aug; 27(4): 351–357. doi: 10.1097/CMR.0000000000000356.
17. Lotem M., Merims S., Frank S., Hamburger T., Nissan A., Kadouri L., Cohen J., Straussman R., Eisenberg G., Frankenburg S., Carmon E., Alaiyan B., Shneibaum S., Ozge Ayyildiz Z., Isbilen M., Mert Senses K., Ron I., Steinberg H., Smith Y., Shiloni E., Gure A.O., Peretz T. Adjuvant Autologous Melanoma Vaccine for Macroscopic Stage III Disease: Survival, Biomarkers, and Improved Response to CTLA-4 Blockade. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 8121985. doi: 10.1155/2016/8121985.
18. Анохина Е.М., Новик А.В., Проценко С.А., Валдуева И.А., Семглазова Т.Ю., Семенова А.И. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой в рамках программы расширенного доступа: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России». Вопросы онкологии. 2018; 64: 388–92. [Anokhina E.M., Novik A.V., Protsenko S.A., Balduева I.A., Semiglazova T.Yu., Semenova A.I., Latipova D.Kh., Teletaeva G.M., Rubinchik V.N., Oganessian A.P., Yaremchenko E.V. Ipilimumab in patients with disseminated melanoma: the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology Expanded Access Program experience. *Problems of Oncology.* 2018; 64: 388–92. (in Russian)].

Поступила/Received 14.11.18
Принята в печать/Accepted 12.02.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Новик Алексей Викторович, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: anovik@list.ru. SPIN-код: 4549-7885. AuthorID (РИНЦ): 160482. Researcher ID (WOS): H-7700-2014. ORCID: 0000-0002-2430-7409.

Яременко Екатерина Владимировна, студент, СПбГПМУ (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2964-4637. ORCID: 0000-0002-2958-7146.

Анохина Екатерина Михайловна, аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург Россия). SPIN-код: 1844-7818. Author ID (Scopus): 57193121294.

Нехаева Татьяна Леонидовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5366-8969. AuthorID (РИНЦ): 759111. Researcher ID (WOS): L-7268-2018. ORCID: 0000-0002-7826-4861.

Семенова Анна Игоревна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3460-1779. AuthorID (РИНЦ): 432703.

Латинова Дилором Хамидовна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5124-5881. AuthorID (РИНЦ): 843868.

Проценко Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9983-7221. AuthorID (РИНЦ): 416030.

Балдуева Ирина Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделением онкоиммунологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7512-8789. AuthorID (РИНЦ): 268126. Researcher ID (WOS): H-9574-2014.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksei V. Novik, MD, PhD, Medical Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia). E-mail: anovik@list.ru. Researcher ID (WOS): H-7700-2014. ORCID: 0000-0002-2430-7409.

Ekaterina V. Yaremenko, Student, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia).

Ekaterina M. Anokhina, MD, Postgraduate, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57193121294.

Tatyana L. Nehaeva, MD, PhD, Senior Scientist, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): L-7268-2018. ORCID: 0000-0002-7826-4861.

Anna I. Semenova, MD, PhD, Medical Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia).

Dilorom Kh. Latipova, MD, PhD, Medical Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia).

Svetlana A. Protsenko, MD, DSc, Medical Oncologist, Head of the Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, medical oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia).

Irina A. Baldueva, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Oncoimmunology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): H-9574-2014.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Гоголин Д.В., Гулидов И.А., Медведева К.Е., Рагулин Ю.А., Мардынский Ю.С., Иванова И.Н., Курсова Л.В., Котухов И.И., Букша А.Ю. Нетрадиционные режимы фракционирования в лечении неоперабельного рака легкого. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 21–26. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-21-26.
For citation: Gogolin D. V., Gulidov I. A., Medvedeva K. E., Ragulin Y. A., Mardinsky Y. S., Ivanova I. N., Kursova L. V., Kotuhov I. I., Buksha A. Y. Unconventional fractionation radiotherapy regimens in treatment of inoperable lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 21–26. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-21-26.

НЕТРАДИЦИОННЫЕ РЕЖИМЫ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Д.В. Гоголин, И.А. Гулидов, К.Е. Медведева, Ю.А. Рагулин,
Ю.С. Мардынский, И.Н. Иванова, Л.В. Курсова, И.И. Котухов, А.Ю. Букша

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Россия, г. Обнинск, 249036, ул. Королева, 4. E-mail: dgogolin@yandex.ru

Аннотация

Целью исследования является изучение эффективности и переносимости режима гипофракционирования с проведением сравнительного ретроспективного анализа полученных результатов с группой пациентов, проходивших лучевую терапию в режиме гиперфракционирования. **Материал и методы.** За период с 2014 по 2017 г. в исследование было включено 70 пациентов с неоперабельным раком легкого. Всем пациентам проведен курс конформной лучевой терапии на ускорителе Elekta Synergy S в режиме ускоренного фракционирования (умеренного гипофракционирования): РОД 2,4 Гр, 25 фракций, СОД 60 Гр с одновременным проведением 1–2 циклов полихимиотерапии в комбинации с препаратами платины (группа 1). Для сравнительной оценки результатов были использованы ретроспективные данные о лечении 49 пациентов, проходивших конвенциональную лучевую терапию на ускорителе Philips SL 75 в режиме ускоренного гиперфракционирования: РОД 1 + 1,5 Гр до СОД 60–70 Гр с одновременным проведением 1–2 циклов полихимиотерапии в комбинации с препаратами платины (группа 2). **Результаты.** Частичная регрессия, полная регрессия, стабилизация, прогрессирование составили 44,3, 7,2, 38,5 и 10,0 % в 1-й группе против 71,4, 6,1, 16,4 и 6,1 % во 2-й группе соответственно. Двухлетняя общая выживаемость составила 62,8 % в 1-й группе и 58,1 % во 2-й группе. Эзофагит III степени развился у 4 (5,7 %) пациентов из 1-й группы и у 3 (6,5 %) пациентов из 2-й группы. Пневмонит III степени развился у 2 (2,9 %) пациентов из 1-й группы и у 4 (8,7 %) пациентов из 2-й группы. **Заключение.** Применение 3D-конформной лучевой терапии в режиме умеренного гипофракционирования с одновременным проведением химиотерапии не приводит к развитию выраженных лучевых осложнений, а также позволяет добиться удовлетворительных как непосредственных, так и отдаленных результатов, что отражено в сравнительной оценке переносимости и эффективности различных видов лучевой терапии.

Ключевые слова: рак легкого, лучевая терапия, гипофракционирование, гиперфракционирование, выживаемость.

UNCONVENTIONAL FRACTIONATION RADIOTHERAPY REGIMENS IN TREATMENT OF INOPERABLE LUNG CANCER

D.V. Gogolin, I.A. Gulidov, K.E. Medvedeva, Y.A. Ragulin,
Y.S. Mardinsky, I.N. Ivanova, L.V. Kursova, I.I. Kotuhov, A.Y. Buksha

A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia
4, Korolev Street, Obninsk-249036, Kaluga region, Russia. E-mail: dgogolin@yandex.ru

Abstract

The purpose of the study was to compare the efficacy and toxicity of hypofractionated versus hyperfractionated radiotherapy in patients with inoperable lung cancer. **Material and Methods.** Patients with inoperable lung cancer, who were treated between 2014 and 2017, were assigned to undergo radiotherapy in two arms: accelerated hypofractionated conformal radiotherapy arm with 70 patients (60 Gy in 25 fractions, with 2.4 Gy per fraction) and accelerated hyperfractionated radiotherapy with 49 patients (60–70 Gy with 1–1.5 Gy per fraction). At the same time, platinum-based chemotherapy was applied. **Results.** The rates of partial response, complete response, stable disease and progressive disease were 44.3, 7.2, 38.5 and 10.0 %, respectively in patients with hypofractionated conformal radiotherapy arm. The corresponding values were 71.4, 6.1, 16.4 and 6.1 %, respectively in patients with hyperfractionated radiotherapy arm. The 2-year overall survival rate was 62.8 % for the hypofractionated group and 58.1 % for the hyperfractionated group. Esophagitis III grade was observed in 4 (5.7 %) patients of the hypofractionated group and in 3 (6.5 %) patients of the hyperfractionated group. Pneumonitis III grade was reported in 2 (2.9 %) patients in the hypofractionated radiotherapy arm and in 4 (8.7 %) patients in the hyperfractionated radiotherapy arm. **Conclusion.** Results of the study showed that 3D-conformal hypofractionated radiotherapy combined with concurrent chemotherapy resulted no in severe radiation-induced complications, and demonstrated satisfactory short-and long-term treatment outcomes.

Key words: lung cancer, radiation therapy, hyperfractionated radiotherapy, hypofractionated radiotherapy, survival.

Введение

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) преобладает в структуре онкологических заболеваний легкого и составляет до 70 % всех случаев впервые выявленных опухолей данной локализации [1]. В 2015 г. диагноз рак легкого был впервые установлен почти у 62 тыс. россиян, и, хотя смертность от данной нозологии за последние 10 лет несколько снизилась, рак легкого по-прежнему остается одной из ведущих причин смерти [2].

Основным методом лечения НМРЛ является хирургический, но во многих случаях на момент постановки диагноза опухоль является нерезектабельной, для таких пациентов химиолучевая терапия является основным методом лечения. С 1970-х годов основным режимом в лучевом лечении НМРЛ было подведение суммарной очаговой дозы 60–66 Гр с разовой очаговой дозой от 1,8 до 2,0 Гр за фракцию.

В ряде исследований установлено, что при одновременной лучевой и химиотерапии препаратами платины удается достигнуть более высоких показателей общей выживаемости и локорегионарного контроля по сравнению с последовательным лечением [3, 4]. В настоящее время комбинированная терапия стала стандартом лечения местнораспространенных форм немелкоклеточного рака легкого для пациентов с удовлетворительным общим состоянием (индекс Карновского не менее 60, ECOG 0–1). Однако пациенты, получающие одновременную химиолучевую терапию, страдают от большей токсичности лечения, что может нивелировать успех терапии с позиции качества жизни больных [5].

Традиционный (стандартный) режим фракционирования является наиболее изученным и распространенным в лучевой терапии рака легкого,

но, учитывая низкие показатели выживаемости, необходим дальнейший поиск наиболее эффективных и безопасных методик лучевого и комбинированного лечения. Одним из эффективных ускоренных режимов фракционирования в лечении МРЛ является режим гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы 1 + 1,5 Гр. Его применение позволило улучшить результаты лечения пациентов с неоперабельным НМРЛ по сравнению со стандартным режимом [6]. Однако широкого использования данная методика не получила в связи с увеличением дневной нагрузки на персонал отделения лучевой терапии.

Внедрение в клиническую практику современных линейных ускорителей с многолепестковым коллиматором привело к попыткам эскалации как разовой, так и суммарной очаговых доз, т.е. к разработке различных режимов гиподифракционирования.

Целью исследования является изучение эффективности и переносимости режима гиподифракционирования с проведением сравнительного ретроспективного анализа полученных результатов с группой пациентов, проходивших лучевую терапию в режиме гиперфракционирования.

Материал и методы

Методика гиподифракционирования была разработана и апробирована на основании государственного задания, подтема 5: Разработка, обоснование, оптимизация и апробация медицинских технологий лучевой терапии злокачественных новообразований. Задание 1: «Разработка и внедрение нетрадиционных режимов фракционирования с использованием современных методов лучевой терапии в комбинированном лечении больных раком легкого». Были определены следующие критерии

включения больных в исследование: морфологически верифицированный рак легкого; статус по шкале Карновского не менее 70 % (ECOG 0–1 балла); больные, ранее не получавшие лучевого или комбинированного лечения; отсутствие сопутствующих острых и хронических заболеваний в период обострения. Критерии исключения: отсутствие морфологической верификации диагноза; статус по шкале Карновского менее 70 % (ECOG 2–4 балла); повторный курс лучевой терапии; наличие сопутствующих острых и хронических заболеваний в период обострения.

За период с 2014 по 2017 г. в исследование включено 70 пациентов с неоперабельным морфологически верифицированным немелкоклеточным раком легкого ПА–ПВ стадии, с индексом Карновского не ниже 60 %, а также при наличии противопоказаний к хирургическому лечению. Все больные были обследованы по стандартному протоколу, который включает в себя общеклинические лабораторные исследования, КТ органов грудной клетки, бронхоскопию с биопсией, ЭКГ, спирометрию, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинных лимфатических узлов. Некоторым пациентам при наличии показаний дополнительно проводились скинтиграфия костей скелета, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография.

Всем пациентам проведен курс конформной лучевой терапии на ускорителе Elekta Synergy S в режиме ускоренного фракционирования (умеренного гипофракционирования): РОД 2,4 Гр, 25 фракций, СОД 60 Гр с одновременным проведением 1–2 циклов химиотерапии препаратами платины. Для сравнительной оценки результатов были использованы ретроспективные данные о лечении 49 пациентов, проходивших конвенциональную лучевую терапию на ускорителе Philips SL 75 в режиме ускоренного гиперфракционирования: РОД 1 + 1,5 Гр до СОД 60–70 Гр с одновременным проведением 2 циклов полихимиотерапии по схеме цисплатин в дозе 80 мг/м², в 1-й, 29-й дни + этопозид в дозе 100 мг/м², в 1–3-й, 29–31-й дни. Данная группа была выбрана для сравнительного анализа в связи с тем, что показатели эффективности в ней были максимальными по сравнению с традиционным режимом фракционирования.

Для сравнения различных режимов фракционирования суммарные дозы, подведенные в процессе лечения, пересчитывались в параметры режима облучения с разовой дозой 2 Гр, который давал бы такой же эффект. В нашем исследовании мы использовали для расчета изоэффективных доз линейно-квадратичную модель.

Результаты

Для оценки эффективности и переносимости комбинированного лечения проводились следующие диагностические мероприятия: СКТ органов

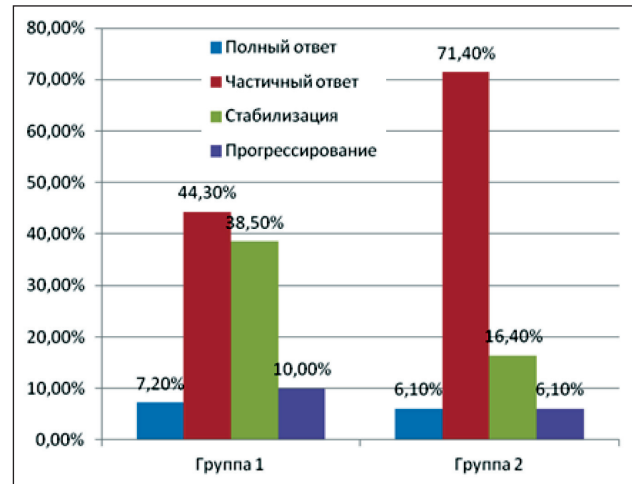


Рис. 1. Непосредственные результаты лечения пациентов НМРЛ с применением режимов умеренного гипофракционирования (группа 1, n=70) и ускоренного гиперфракционирования (группа 2, n=49)

грудной клетки каждые 3 мес в течение первого года после лучевой терапии; бронхоскопия; эзофагоскопия.

Непосредственные результаты оценивались по критериям RECIST 1.1 через 1–3 мес после окончания лучевой терапии (рис. 1). Установлено, что частота полной регрессии, стабилизации и прогрессирования не отличается в сравниваемых группах (χ^2 Пирсона, $p > 0,05$). При сравнительном анализе частоты частичной регрессии выявлены статистически значимые различия (χ^2 Пирсона, $p < 0,05$) в виде увеличения данного показателя у пациентов в группе ускоренного гиперфракционирования.

Однако проведенный далее сравнительный анализ отдаленных результатов лечения, а именно показателей одно-двухлетней общей выживаемости, не выявил корреляции возрастания частоты частичных регрессий с увеличением общей выживаемости больных (табл. 1). Двухлетняя выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого после конформной химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования дозы составила $62,8 \pm 10,8$ %, а после конвенциональной химиолучевой терапии в режиме гиперфракционирования дозы – $58,1 \pm 11,9$ %.

Также была проведена сравнительная оценка степени выраженности и частоты развития ранних и поздних лучевых осложнений (табл. 2). При этом статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Обсуждение

В проведенных ранее исследованиях было показано преимущество использования ускоренных режимов фракционирования перед стандартным режимом, которое проявлялось в увеличении общей и безрецидивной выживаемости, а также

Таблица 1

Показатели общей выживаемости у пациентов в сравниваемых группах

Группы больных НМРЛ	Общая выживаемость	
	1 год	2 года
1-я группа (гипофракционирование)	77,3 ± 5,3 %	62,8 ± 10,8 %
2-я группа (гиперфракционирование)	79,8 ± 10,2 %	58,1 ± 11,9 %

Таблица 2

Степень выраженности и частота развития основных лучевых осложнений

Группы больных НМРЛ	Эзофагит II ст.	Эзофагит III ст.	Пневмонит II ст.	Пневмонит III ст.
1-я группа (гипофракционирование)	14 (20,0 %)	4 (5,7 %)	4 (5,7 %)	2 (2,9 %)
2-я группа (гиперфракционирование)	12 (26,1 %)	3 (6,5 %)	6 (13,1 %)	4 (8,7 %)

в сохранении удовлетворительного качества жизни [7, 8]. Применение крупных РОД (3–24 Гр) в лечении больных раком легкого целесообразно для периферически расположенных опухолей без поражения лимфатических узлов средостения [9]. Но большинство пациентов на момент постановки диагноза имеют центральный рак с поражением лимфоузлов N2 уровня. В данном случае возможно использование умеренного гипофракционирования (РОД не более 3 Гр).

При анализе полученных нами данных видно, что проведение 3D-конформной лучевой терапии в режиме ускоренного гипофракционирования (РОД 2,4 Гр, 25 фракций, СОД 60 Гр) удовлетворительно переносится пациентами. Использование современных технологий лучевой терапии делает возможным применение режима гипофракционирования у пациентов с неоперабельными опухолями легких, не увеличивая при этом частоту лучевых осложнений по сравнению с 2D-конвенциональной лучевой терапией в режиме ускоренного гиперфракционирования.

Сравнительный анализ непосредственных результатов лечения показал, что только при оценке частоты частичной регрессии были получены значимые различия. Так, в группе гипофракцио-

нирования данный показатель составил 44,3 %, в группе гиперфракционирования – 71,4 %. В связи с этим необходим дальнейший контроль с оценкой локо-регионарных результатов.

Были проанализированы одно- и двухлетние показатели общей выживаемости в исследуемых группах. Получены удовлетворительные двухлетние показатели, которые составили в группе гипофракционирования 62,8 %, в группе гиперфракционирования 58,1 %. При сравнении данных показателей статистически значимых различий получено не было.

Обобщая полученные данные, можно сделать вывод, что применение 3D-конформной лучевой терапии в режиме умеренного гипофракционирования с одновременным проведением химиотерапии не приводит к развитию выраженных лучевых осложнений, а также позволяет добиться удовлетворительных как непосредственных, так и отдаленных результатов, что отражено в сравнительной оценке переносимости и эффективности различных видов лучевой терапии. В настоящее время продолжается наблюдение за пациентами из группы гипофракционирования. Планируется оценка трех- и пятилетних показателей общей выживаемости и локо-регионарного контроля.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Колбанов К.И., Седых С.А., Пикин О.В. Опухоли легких. Руководство по онкологии. М., 2008. 326. [Trakhtenberg A.Kh., Frank G.A., Kolbanov K.I., Sedykh S.A., Pikin O.V. Lung tumors. Oncology manual. Moscow, 2008. 326. (in Russian)].
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017. 250. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow, 2017. 250. (in Russian)].
3. Ramroth J., Cutter D.J., Darby S.C., Higgins G.S., McGale P., Partridge M., Taylor C.W. Dose and Fractionation in Radiation Therapy of Curative Intent for Non-Small Cell Lung Cancer: Meta-Analysis of Randomized Trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Nov 15; 96(4): 736–747. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.07.022.
4. O'Rourke N., Roqué I., Figuls M., Farré Bernadó N., Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jun 16; (6): CD002140. doi: 10.1002/14651858.CD002140.pub3.

5. Rodrigues G., Choy H., Bradley J., Rosenzweig K.E., Bogart J., Curran W.J.Jr., Gore E., Langer C., Louie A.V., Lutz S., Machay M., Puri V., Werner-Wasik M., Videtic G.M. Definitive radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline. Pract Radiat Oncol. 2015 May-Jun; 5(3): 141–8. doi: 10.1016/j.prro.2015.02.012.

6. Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Иванова И.Н., Курсова Л.В., Золотков А.Г., Кудрявцев Д.В., Рагулин Ю.А., Гоголин Д.В. Результаты применения режима ускоренного гиперфракционирования в лечении немелкоклеточного рака легкого. Сибирский онкологический журнал. 2010; 2: 11–14. [Mardynsky Yu.S., Gulidov I.A., Ivanova I.N., Kursova L.V., Zolotkov A.G., Kudryavtsev D.V., Ragulin Yu.A., Gogolin D.V. Results of continuous hyperfractionated radiotherapy in treatment of non-small cell lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2010; 2: 11–14. (in Russian)].

7. Westover K.D., Loo B.W.Jr., Gerber D.E., Iyengar P., Choy H., Diehn M., Hughes R., Schiller J., Dowell J., Wardak Z., Sher D., Christie A., Xie X.J., Corona I., Sharma A., Wadsworth M.E., Timmerman R. Preci-

sion Hypofractionated Radiation Therapy in poor performing patients with NCSLC: phase I dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Sep 1; 93(1): 72–81. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.004.

8. Bearz A., Minatel E., Rumeileh I.A., Borsatti E., Talamini R., Franchin G., Gobitti C., Del Conte A., Trovò M., Baresic T. Concurrent chemoradiotherapy with tomotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a phase I, docetaxel dose-escalation study, with hypofractionated regimen. *BMC Cancer*. 2013 Oct 31; 13: 513. doi: 10.1186/1471-2407-13-513.

9. Ильин М.А., Барышникова Д.В., Ядыков О.А., Ивашин А.В., Сотников В.М., Паньшин Г.А., Котляров П.М., Харченко В.П., Солодкий В.А., Гвариевский А.А. Результаты лучевой терапии периферического рака легкого с эскалацией дозы. *Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России*. 2012; 4(12). [Ilin M.A., Baryshnikova D.V., Yadykov O.A., Ivashin A.V., Sotnikov V.M.,

Panshin G.A., Kotliarov P.M., Kharchenko V.P., Solodki V.A., Gvarishvili A. Results of radiation therapy of peripheral lung cancer with escalation of summary dose. *Herald of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation*. 2012; 4(12). (in Russian)].

10. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. *Радиация и риск*. 2017; 26(2): 26–40. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. 2017; 26(2): 26–40. (in Russian)].

Поступила/Received 16.11.18
Принята в печать/Accepted 03.12.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гоголин Данил Вячеславович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: dgogolin@yandex.ru. SPIN-код: 7491-3379. Author ID (РИНЦ): 675940.

Гулидов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом лучевой терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2492-5581. Author ID (РИНЦ): 597359.

Медведева Кира Евгеньевна, младший научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4547-5933.

Рагулин Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник торакального отделения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 6453-6594. Author ID (РИНЦ): 696041.

Мардынский Юрий Станиславович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, главный научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3393-8914. Author ID (РИНЦ): 161732.

Иванова Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, радиолог отделения протонной и фотонной терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5950-0917. Author ID (РИНЦ): 764137.

Курсова Лариса Викторовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургического и консервативного лечения лучевых повреждений с группой реконструктивно-пластической хирургии и паллиативной помощи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4852-3241. Author ID (РИНЦ): 362343.

Котухов Игорь Иванович, кандидат физико-математических наук, ведущий инженер отделения протонной и фотонной терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 8700-2854. Author ID (РИНЦ): 354290.

Букша Анна Юрьевна, инженер I категории отделения клинической дозиметрии и топографии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9184-2186. Author ID (РИНЦ): 795235.

Финансирование

Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России за 2015–2016 гг. и первую половину 2017 г. [10].

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Danil V. Gogolin, MD, PhD, Senior Researcher, Radiation Therapy Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: dgogolin@yandex.ru.

Igor A. Gulidov, MD, Professor, Head of Radiation Therapy Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia).

Kira E. Medvedeva, MD, Researcher, Proton and Photon Radiation Therapy Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia).

Yuri A. Ragulin, MD, PhD, Leading Researcher, Thoracic Surgery Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia).

Yury S. Mardynsky, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Principal Investigator, Proton and Photon Radiation Therapy Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia).

Irina N. Ivanova, MD, PhD, Proton and Photon Radiation Therapy Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia).

Larisa V. Kursova, MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Surgical and Conservative Treatment of Radiation-Induced Damage, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia).

Igor I. Kotukhov, Principal Engineer, Proton and Photon Radiation Therapy Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia).

Anna Yu. Buksha, Engineer, Department of Clinical Topometry and Dosimetry, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia).

Funding

This study was carried out within the framework of the state task of the A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2015–2016 and the first half of 2017 [10].

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Зуков Р.А., Боброва О.П., Гильдеева Г.Н., Бутузова Д.В., Ершова Е.А. Эффективность и безопасность лекарственных форм морфина гидрохлорида у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 27–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-27-33.

For citation: Zukov R.A., Bobrova O.P., Gildeeva G.N., Butuzova D.V., Ershova E.A. Efficacy and safety of morphine hydrochloride in cancer patients with chronic pain. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 27–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-27-33.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ МОРФИНА ГИДРОХЛОРИДА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

Р.А. Зуков^{1,2}, О.П. Боброва^{1,2}, Г.Н. Гильдеева³, Д.В. Бутузова⁴, Е.А. Ершова⁵

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия¹
Россия, г. Красноярск, 660022, ул. П. Железняк, 1. E-mail: zukov_rus@mail.ru¹
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск, Россия²
Россия, г. Красноярск, 660133, ул. 1 Смоленская, 16²
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Россия³
Россия, г. Москва, 119991, ул. Трубецкая, 8/2³
ООО «Медикал девелопмент эдженси», г. Москва, Россия⁴
Россия, г. Москва, 121096, ул. Василисы Кожинной, 1⁴
ФГУП «Московский эндокринный завод», г. Москва, Россия⁵
Россия, г. Москва, 109052, ул. Новохоловская, 25⁵

Аннотация

Цель исследования – провести сравнительную оценку эффективности и безопасности морфина гидрохлорида в форме таблеток 10 мг, покрытых пленочной оболочкой, и 1 % раствора для инъекций у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом сильной интенсивности. **Материал и методы.** В исследование было включено 110 онкологических больных с хроническим болевым синдромом сильной интенсивности на базе 6 региональных исследовательских центров, охватывающих территорию Сибирского и Центрального федерального округов. Процедура проведения исследования соответствовала принципам Хельсинкской декларации, ICH GCP, ГОСТ Р 52379-2005, а также российским законам, регламентирующим проведение клинических исследований и работу с НЛП. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1. Группа I получала таблетки морфина 10 мг, покрытые пленочной оболочкой, по 1 таблетке перорально каждые 4 ч в течение 7 дней. Группа II получала раствор морфина для инъекций 1 % внутримышечно по 4 мг каждые 4 ч на протяжении 7 дней. Для оценки уровня боли использовали общепринятую 100 мм цифровую рейтинговую шкалу оценки боли (NRS). Оценка безопасности лечения проводилась на основании сбора данных о регистрации нежелательных явлений, в том числе опиоид-ассоциированных. **Результаты.** Энтеральная и парентеральные формы отечественного морфина продемонстрировали статистически значимое снижение интенсивности болевого синдрома на фоне 7-дневной терапии. Применение таблетированной формы морфина гидрохлорида способствует снижению числа назначений дополнительных анальгетиков у онкологических больных. Безопасность лекарственных форм морфина гидрохлорида в целом была сопоставима, обращает на себя внимание при оценке опиоид-ассоциированных нежелательных явлений статистически значимая разница между сравниваемыми группами по частоте запоров. **Заключение.** В проведенном исследовании было показано, что таблетированная и инъекционная лекарственные формы препаратов морфина гидрохлорида сопоставимы по эффективности и профилю безопасности, что может предопределять широкое клиническое применение препаратов отечественного производителя, согласно принципам терапии «Лестница обезболивания ВОЗ».

Ключевые слова: хронический болевой синдром, онкология, морфина гидрохлорид, эффективность, безопасность.

EFFICACY AND SAFETY OF MORPHINE HYDROCHLORIDE IN CANCER PATIENTS WITH CHRONIC PAIN

R.A. Zukov^{1,2}, O.P. Bobrova^{1,2}, G.N. Gildeeva³, D.V. Butuzova⁴, E.A. Ershova⁵

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia¹

1, P. Zeleznyaka Street, 660022-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: zukov_rus@mail.ru¹

Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia²

16, Smolenskaya Street, 660133-Krasnoyarsk, Russia²

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia³

8-2, Trubetskaya Street, 119992-Moscow, Russia³

Medical Development Agency, Moscow, Russia⁴

Itd, Vasilisy Kozhinoi Street, 121096-Moscow, Russia⁴

Russian Pharmaceutical Company «Moscow Endocrine Plant», Moscow, Russia⁵

25, Novokhokhlovskaya Street, 109052-Moscow, Russia⁵

Abstract

Purpose of the study: to assess the efficacy and safety of morphine hydrochloride in the form of 10 mg film-coated tablets and 1 % solution for injection in cancer patients with chronic pain syndrome of strong intensity. **Material and Methods.** The study included 110 cancer patients with chronic pain syndrome of strong intensity. The study was conducted in compliance with the principles of the Helsinki Declaration, ICH GCP, GOST R 52379-2005, as well as other Russian laws regulating the conduct of clinical trials and work with opioid analgesics. Patients were randomized at a 1:1 ratio. Group I received 10 mg film-coated morphine tablets, 1 tablet orally every 4 hours for 7 days. Group II received 1 % morphine solution for injection, intramuscularly, 4 mg every 4 hours for 7 days. A Numeric Rating Scale for Pain (NRS, 0–100 mm) was used to assess the level of pain. The safety assessment was based on the collection of data on the registration of adverse events, including opioid-associated adverse effects. **Results.** Enteral and parenteral morphine administration for 7 days demonstrated a statistically significant decrease in the intensity of pain syndrome in cancer patients. The use of morphine hydrochloride in tablets reduced the number of additional analgesics prescribed for cancer patients. Regarding opioid-associated adverse effects, a statistically significant difference in the incidence of constipation between two groups was observed. **Conclusion.** The study showed that tablets and injectable dosage forms of morphine hydrochloride were comparable in efficacy and safety profile, thus predetermining the widespread clinical use of drugs produced by the domestic manufacturer in accordance with the “pain relief ladder”, proposed by WHO.

Key words: chronic pain syndrome, oncology, morphine hydrochloride, efficacy, safety.

Введение

В России ежегодно от злокачественных новообразований (ЗНО) умирает более 300 тыс человек, и не менее 200 тыс больных с распространенными формами ЗНО страдают от более различной интенсивности. По данным ВОЗ, около 70 % онкологических больных страдают от боли, при этом если на ранних стадиях ЗНО боль встречается у 30–40 %, то при генерализации процесса – у 90 % пациентов [1].

Фармакотерапия является основным методом лечения хронического болевого синдрома (ХБС) у онкологических пациентов, так как отвечает ряду требований: в первую очередь эффективности, удобству для длительного самостоятельного применения больными, а также неинвазивности [2]. Однако ХБС остается одной из трудно решаемых проблем современной онкофармакологии, несмотря на имеющееся разнообразие анальгетиков и множество зарубежных и отечественных рекомендаций [3–5]. «Лестница обезбоживания» у пациен-

тов с ЗНО, предложенная ВОЗ, предусматривает, что на начальном этапе при купировании ХБС следует использовать неопиоидные анальгетики (первая ступень), при их неэффективности дополнительно назначают слабые опиоиды, при их недостаточном эффекте применяют сильные наркотические анальгетики, такие как морфин.

Высокая распространенность ХБС в онкологии предопределяет проведение многочисленных исследований по совершенствованию анальгетической терапии, учитывая медико-социальный характер проблемы [6–8]. Результаты исследований, проведенных в России, свидетельствуют о том, что почти половина пациентов с ЗНО нуждаются в обезболивающей терапии сильными опиоидными анальгетиками [1].

Наркотические анальгетики традиционно занимают ведущее место в купировании ХБС у онкологических пациентов. При их выборе большую роль играет скорость наступления, степень и продолжительность обезболивающего эффекта, а также

способ применения. Препарат быстрого действия назначают при подборе обезболивающей дозы, а препарат пролонгированного действия – после того, как суточная обезболивающая доза установлена. При этом препарат быстрого действия можно назначать одновременно с пролонгированным для быстрого купирования внезапно возникающих так называемых прорывных болей.

Неинвазивное введение лекарственных препаратов является одним из ключевых аспектов рациональной фармакотерапии ХБС. Однако по результатам оценки поставок наркотических анальгетиков в неинвазивных формах в аптечные учреждения России за 2002–12 гг. было выявлено, что обеспеченность данными препаратами составляет не более 5,2 % [1]. К началу 2016 г. в России было зарегистрировано 2 неинвазивных наркотических лекарственных препарата (НЛП) для терапии интенсивного ХБС: морфина сульфат в форме таблеток пролонгированного действия и трансдермальная терапевтическая система фентанила с продолжительностью действия 72 ч [9]. При изучении использования НЛП в ЛПУ 10 субъектов РФ неинвазивные НЛП применяли у 10–30 % онкологических больных [1].

Морфин быстрого действия является «золотым стандартом» для купирования болей сильной интенсивности и позволяет контролировать боль в течение 4–6 ч. Данную форму препарата используют для быстрого обезболивания и при подборе адекватной дозы в качестве основной и резервной терапии. С целью повышения доступности и совершенствования качества оказания паллиативной медицинской помощи населению отечественный производитель лекарственных препаратов ФГУП «Московский эндокринный завод» разработал таблетированную форму морфина гидрохлорида немедленного высвобождения (5 и 10 мг).

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности и безопасности морфина гидрохлорида в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 10 мг и 1 % раствора для инъекций отечественного производителя ФГУП «Московский эндокринный завод» у онкологических больных с ХБС сильной интенсивности в России

Материал и методы

Проведено исследование препарата Морфин в таблетках 10 мг, покрытых пленочной оболочкой, в сравнении с ранее зарегистрированной формой морфина гидрохлорида Морфин в растворе для инъекций 1 % у 110 онкологических пациентов с ХБС сильной интенсивности в России. Оценка эффективности и безопасности новой лекарственной формы морфина гидрохлорида провели в многоцентровом открытом рандомизированном исследовании на базе 6 региональных исследовательских центров, охватывающих территорию Сибирского и Центрального федеральных округов.

Процедура проведения исследования соответствовала принципам Хельсинкской декларации, ICH GCP, ГОСТ Р 52379-2005, а также российским законам, регламентирующим проведение клинических исследований и работу с НЛП. До начала каких-либо процедур каждый пациент подписал форму информированного согласия на участие в исследовании, ранее одобренную регуляторными органами и локальными этическими комитетами клинических центров.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 лет; наличие ХБС сильной интенсивности после онкологического заболевания или его осложнений (≥ 70 мм по цифровой оценочной шкале (NRS)); оценка по шкале ECOG ≤ 2 баллов; не менее одной нед с момента окончания активной противоопухолевой терапии (за исключением гормональной терапии); ожидаемая продолжительность жизни > 1 мес.

Критерии невключения в исследование: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; бронхообструктивные заболевания легких; тяжелая черепно-мозговая травма в анамнезе; паралитическая кишечная непроходимость; эпилепсия; тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность; одновременный прием или период до 14 сут с момента начала или окончания приема ингибиторов моноаминоксидазы; инсульт; кахексия ($\text{ИМТ} \leq 18 \text{ кг/м}^2$). Данное исследование относится к III фазе с целью оценки терапевтической эквивалентности энтеральной и парентеральной короткодействующих форм морфина гидрохлорида, произведенных ФГУП «Московский эндокринный завод».

Для каждого пациента продолжительность участия в исследовании составляла не более 14 дней, при этом продолжительность скрининга составляла не более 7 дней, длительность периода терапии составляла 7 дней. По результатам скрининговых процедур в случае соответствия критериям включения/невключения пациенты были распределены в одну из двух терапевтических групп в соответствии со схемой рандомизации в соотношении 1:1 (по 55 пациентов в группе):

– группа I получала Морфин в таблетках 10 мг, покрытых пленочной оболочкой, от производителя ФГУП «Московский эндокринный завод» по 1 таблетке перорально каждые 4 ч на протяжении 7 дней;

– группа II получала Морфин в растворе для инъекций 1 % от производителя ФГУП «Московский эндокринный завод» внутримышечно по 4 мг каждые 4 ч на протяжении 7 дней.

Доза исследуемого препарата Морфин в таблетках (10 мг) была выбрана с учетом того, что эквивалентное соотношение перорального приема морфина гидрохлорида к внутримышечному пути введения (Морфин, инъекции, 4 мг) составляет примерно 2,5:1. В ходе исследования

допускался пропуск приема очередной дозы препаратов исследования в ночные часы (на усмотрение пациента).

Для оценки уровня боли использовали общепринятую 100 мм цифровую рейтинговую шкалу оценки боли (NRS), где 0 мм – отсутствие боли, 100 мм – нестерпимая боль. При возникновении нестерпимой (прорывной) боли в случае недостаточной эффективности исследуемых препаратов допускалось использование дополнительных анальгетиков: препарата Дексалгин в дозе 50 мг в/м, в случае его недостаточной эффективности – препарата «Морфин» в дозе 5 мг внутривенно. В ходе исследования было запрещено использование любых других анальгезирующих наркотических средств, не входящих в список разрешенной сопутствующей терапии. В ходе исследования сохранялись проводимая адъювантная терапия и терапия сопутствующих заболеваний, при этом необходимо было учитывать возможность фармакодинамических взаимодействий с морфином гидрохлоридом.

Основным критерием оценки эффективности, подтверждающим меньшую эффективность терапии препаратом Морфин в таблетках 10 мг (препарат Т) в сравнении с препаратом Морфин в 1 % (10 мг/мл) растворе для инъекций (препарат R), являлось среднее дневное значение уровня боли, измеренного пациентами по шкале NRS в 1-й и 7-й дни терапии.

Вторичные критерии оценки эффективности, подтверждающие меньшую эффективность исследуемого препарата по сравнению с препаратом сравнения: среднее общее дневное значение по шкале NRS, измеренное во 2–6-е дни; общая оценка эффективности терапии на визите завершения лечения, оцениваемая пациентом/исследователем; среднее количество баллов по опроснику качества жизни EORTC QLQ-30, оцениваемое на визите завершения терапии (ВЗТ); суммарное количество доз исследуемого препарата/препарата сравнения, введенное в период лечения; суммарное количество доз дополнительного анальгетического препарата, введенное в период лечения исследуемым препаратом/препаратом сравнения; доля пациентов в каждой из групп, которым потребовалось хотя бы одно введение дополнительного анальгетика.

Оценка безопасности лечения проводилась на основании сбора данных о регистрации нежелательных явлений (НЯ), в том числе отдельно оценивали частоту развития и тяжесть опиоид-ассоциированных НЯ, а также данных физического осмотра, основных жизненно важных показателей (АД, ЧСС, температура тела), результатов клинического, биохимического анализов крови, общего анализа мочи и ЭКГ в 12 отведениях.

Статистический анализ проводился с использованием программного комплекса NCSS 11.0. Нормальность распределения количественных

показателей определялась по критерию Шапиро – Уилка. Межгрупповые сравнения двух выборок количественных показателей проведены с использованием t-критерия Стьюдента – при нормальном распределении и критерия Манна – Уитни при распределении, отличающемся от нормального. Сравнение категориальных переменных между группами было проведено с помощью критерия χ^2 Пирсона или критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты сравниваемых групп соответствовали критериям включения/невключения и по результатам оценки демографических, антропометрических показателей, данным лабораторных и инструментальных методов обследования, проводимой сопутствующей и предшествующей терапии, морфо-функциональному состоянию органов элиминации лекарственных средств; выраженности ХБС, физическому и психическому статусу (табл. 1) значимо не различались ($p \leq 0,05$). Группы сравнения исходно также не различались по основным результатам измерений жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧД, температура тела) и параметрам ЭКГ ($p \leq 0,05$).

Эффективность терапии

В качестве первичной переменной эффективности оценивалось среднее дневное значение по шкале NRS, измеренное в 1-й и 7-й дни. В результате проведенного дисперсионного анализа (ANOVA Repeated Measures) повторных измерений показателей среднего дневного значения по шкале NRS, измеренного в 1-й и 7-й дни, не выявлено значимых различий между группами пациентов, принимавших препарат Т и R ($p = 0,460$).

Внутри групп Т и R были выявлены значимые различия по показателям средних дневных значений по шкале NRS во времени (1-й и 7-й дни) (значение $p = 0,000$). Наблюдалось и значимое снижение значений NRS от 1-го дня терапии к 7-му дню. Рассчитанная нижняя граница 95 % ДИ для разности средних значений основной и контрольной групп составила 9,27 мм, данное значение не пересекает границу наименьшей эффективности 10 мм, что свидетельствует о наименьшей эффективности исследуемого препарата Морфин в таблетках 10 мг по сравнению с препаратом Морфин в 1 % растворе для инъекций в отношении показателя среднего значения NRS, измеренного в 1-й и 7-й дни (табл. 2).

По результатам оценки вторичного критерия эффективности: «Среднее общее дневное значение по шкале NRS, измеренное в дни 2–6» не было выявлено значимых различий между группами пациентов, принимавших препарат Т и R ($p = 0,514$). Однако внутри сравниваемых групп выявлены значимые различия по показателям средних дневных значений по шкале NRS во времени (2-й и

Таблица 1

Характеристика групп больных

Показатели	Группа Т (n=55)	Группа R (n=55)	Уровень значимости
Возраст, годы	63,84 ± 11,07 (26–83)	61,93 ± 11,15 (36–87)	0,283 ¹
ИМТ, кг/м ²	25,82 ± 4,85 (18,51–49,13)	24,81 ± 4,27 (18,37–38,95)	0,145 ¹
Мужчины	30 (54,55 %)	26 (47,27 %)	0,567 ³
Женщины	25 (45,45 %)	29 (52,73 %)	
Интенсивность ХБС на скрининге, мм	79,78 ± 7,22 (70–97)	81,64 ± 8,14 (70–100)	0,288 ¹
Клиренс креатинина, мл/мин	80,57 ± 27,5 (51,49–172,33)	84,06 ± 33 (50,57–200,5)	0,786 ¹
АСТ, Ед/л	26,95 ± 16,86 (5–86)	30,4 ± 16,25 (10,6–93,8)	0,069 ¹
АЛТ, Ед/л	21,03 ± 11,21 (7–68,3)	23,72 ± 12,66 (7–65,8)	0,267 ¹
Билирубин, мкмоль/л	12,26 ± 5,83 (4,9–29,7)	11,62 ± 4,89 (4,7–25,4)	0,724 ¹
Кол-во пациентов, принимавших предшествующую терапию	52 (94,55 %)	54 (98,18 %)	0,618 ⁴
Гемоглобин (норма)	34	32	0,846 ³
Общий белок (норма)	41	38	0,672 ³

Примечание: ¹ – критерий сравнения средних Манна – Уитни (Mann – Whitney, U-test), U; ² – критерий сравнения средних Стьюдента (Student, T-test), T; ³ – критерий сравнения Пирсона (χ^2); ⁴ – точный критерий Фишера (Fisher's Exact); ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2

Сравнительный анализ эффективности терапии по первичному критерию эффективности

Группы больных	Среднее значение NRS	Разность средних значений NRS	Нижняя граница 95 % ДИ для разности средних значений
I (препарат Т)	24,88 ± 12,59	-4,26	-9,27
II (препарат R)	29,14 ± 13,05		

Примечание: критерий сравнения средних Стьюдента (Student, T-test).

Таблица 3

Доля пациентов в каждой из групп, которым потребовалось хотя бы одно введение дополнительного анальгетика (ИТТ)

Группы больных	Введение дополнительного анальгетика		χ^2
	Да	Нет	
I (препарат Т)	12 (21,82 %)	43 (78,18 %)	0,096
II (препарат R)	21 (38,18 %)	34 (61,82 %)	

Таблица 4

Доля пациентов в каждой из групп, которым потребовалось хотя бы одно введение дополнительного анальгетика (РР)

Группы больных	Введение дополнительного анальгетика		χ^2
	Да	Нет	
I (препарат Т)	11 (21,15 %)	41 (78,85 %)	0,056
II (препарат R)	21 (41,18 %)	30 (58,82 %)	

Таблица 5

Частота возникновения НЯ у пациентов в сравниваемых группах

Группы больных	Число пациентов с НЯ		Критерий Фишера
	Да	Нет	
I (препарат Т)	50	5	0,019
II (препарат R)	38	17	

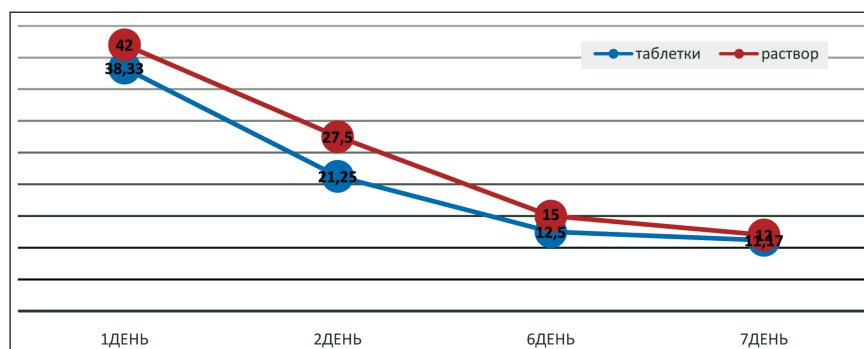


Рис. 1. Динамика изменения среднего дневного значения NRS в сравниваемых группах морфина гидрохлорида.
Примечание: NRS – цифровая рейтинговая шкала оценки боли

6-й день) ($p=0,000$). Наблюдалось статистически значимое снижение значений NRS от 2-го к 6-му дню (рис. 1).

Анализ общей оценки эффективности терапии исследователем и пациентом на визите завершения терапии также не выявил значимых различий между группами пациентов, принимавших препарат Т и R, как при оценке пациентом ($p=0,316$), так и при оценке исследователем ($p=0,439$). Сравнительный анализ среднего количества баллов по опроснику EORTC QLQ-30 на ВЗТ не выявил значимых различий между I и II группами ($p=0,492$).

Сравнительный анализ суммарного количества доз исследуемого препарата/препарата сравнения не выявил значимых различий между группами ($p=0,829$). Сравнительный анализ суммарного количества доз дополнительного анальгетического препарата не выявил значимых различий между I и II группами в популяции ИТТ ($p=0,101$), при этом в популяции РР различие по заданному показателю было статистически значимым ($p=0,045$). Среднее значение суммарного количества доз в исследуемой группе меньше, чем суммарное количество доз в группе контроля (табл. 3–4).

Всего в течение лечения хотя бы одно введение дополнительного анальгетика в популяции ИТТ потребовалось 32 пациентам: в группе Т введение дополнительного анальгетика потребовалось 12 больным, в группе R – 21 пациенту, при этом значимых различий между количеством пациентов, которым потребовалось хотя бы одно введение дополнительного анальгетика, как в популяции ИТТ, так и РР не выявлено ($p>0,05$).

Оценка безопасности

За время проведения настоящего клинического исследования общее количество зарегистрированных НЯ составило 365, из них 170 было зарегистрировано в группе пациентов, принимавших таблетированную форму морфина гидрохлорида, и 195 – в группе пациентов, получающих морфин гидрохлорида в форме внутримышечных инъекций (табл. 5).

Всего НЯ были выявлены у 88 пациентов, из них в группе приема препарата Т – у 50, в группе приема препарата R – у 38 больных.

Наблюдались статистически значимые различия между количеством пациентов с НЯ в группах сравнения Т и R ($p=0,019$). Наиболее часто встречающимися НЯ были отклонения клинико-лабораторных показателей (табл. 5). По мнению исследователей, эти отклонения в основном не имели связи или имели сомнительную связь с применением препаратов.

При оценке опиоид-ассоциированных НЯ, к которым относятся тошнота (рвота), снижение аппетита, седация (сонливость), слабость (адинания), запоры, головокружение, нарушение сна, сухость во рту, дезориентация, галлюцинации, кожный зуд, затрудненное мочеиспускание, дисфория, выявлены значимые различия между группами только по количеству НЯ по показателю «запоры» ($p=0,000$). По влиянию на жизненно важные показатели (ЧСС, ЧД, САД, ДАД и температура тела) значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$).

Зарегистрировано 1 серьезное нежелательное явление (СНЯ) в группе больных, получавших инъекционную форму морфина. У этого пациента возникло желудочно-кишечное кровотечение, которое привело к смерти. Данное СНЯ, по мнению исследователей, имело сомнительную связь с приемом препарата.

Заключение

Энтеральная и парентеральные формы отечественного морфина продемонстрировали статистически значимое снижение интенсивности болевого синдрома на фоне 7-дневной терапии. Эффективность и профиль безопасности двух лекарственных форм морфина гидрохлорида (производитель – ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) сопоставимы, что может предполагать широкое клиническое применение препаратов отечественного производителя согласно ступеням анальгетической лестницы. Применение таблетированной формы морфина гидрохлорида способствует снижению числа назначений дополнительных анальгетиков у пациентов. Безопасность лекарственных форм морфина гидрохлорида в целом была сопоставима.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С., Нигматуллина З.Ш., Кузнецов С.В. Доступность наркотических анальгетиков для терапии болевого синдрома в онкологии. Российский журнал боли. 2013; 3: 48–54. [Abuzarova G.R., Alekseeva G.S., Nigmatullina Z.Sh., Kuznetsov S.V. Accessibility of narcotic analgetics for treatment of pain syndrome in oncology practice. Russian Journal of Pain. 2013; 3: 48–54. (in Russian)].
2. Невзорова Д.В., Абузарова Г.Р. Клинические рекомендации: хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Терапия. 2017; 32: 69–75. [Nevzorova D.V., Abuzarova G.R. Clinical guidelines: chronic pain syndrome in adult patients requiring palliative care. Therapy. 2017; 32: 69–75. (in Russian)].
3. Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С., Сарманаева Р.Р., Душаклова Л.В. Современные возможности импортозамещения в лечении болевых синдромов у онкологических больных. Исследования и практика в медицине. 2014; 1(1): 8–15. [Abuzarova G.R., Alekseeva G.S., Sarmanaeva R.R., Dushakova L.V. Modern possibilities of import substitution in the treatment of pain syndrome in cancer patients. Research'n Practical Medicine Journal. 2014; 1(1): 815. (in Russian)].
4. Палехов А.В., Введенская Е.С. Опиоидные анальгетики в терапии хронической боли: проблемы и перспективы. Российский

журнал боли. 2015; 40(3): 56–63. [Palekhov A.V., Vvedenskaya E.S. Opioid analgesics in the therapy of chronic pain: Problems and Promises. Russian Journal of Pain. 2015; 40(3): 56–63. (in Russian)].

5. Berezikova O., Usenko O., Berezikov V., Sharafutdinov M. Access to Opioids in Two Regions of Russia. Palliat. Med. 2012; 26(4): 458.

6. Dowell D., Haegerich T.M., Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. United States, 2016. JAMA. 2016 Apr 19; 315(15): 1624–45. doi: 10.1001/jama.2016.1464.

7. Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. Drugs. 2012 Jan 22; 72(2): 181–90. doi: 10.2165/11597260-000000000-00000.

8. Лебедева М.В., Кононова С.В. Фармакоэкономическое обоснование выбора пролонгированной лекарственной формы морфина для купирования хронического болевого синдрома у онкологических больных. Медицинский вестник Башкортостана. 2016; 11(3(63)): 58–61. [Lebedeva M.V., Kononova S.V. Pharmacoeconomical explanation for choosing a prolonged formulation of morphine to reduce chronic pain syndrome in oncologic patients. Bashkortostan Medical Journal. 2016; 11(3(63)): 58–61. (in Russian)].

Поступила/Received 25.01.19

Принята в печать/Accepted 30.05.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зуков Руслан Александрович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия). E-mail: zukov_rus@mail.ru. SPIN-код: 3632-8415. AuthorID (РИНЦ): 614786. Researcher ID (WOS): A-8193-2016. ORCID: 0000-0002-7210-3020.

Боброва Ольга Петровна, кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 3525-8218. AuthorID (РИНЦ): 787418.

Гильдеева Гэлия Нязыфовна, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8386-8593. AuthorID (РИНЦ): 692944.

Бутузова Дарья Владимировна, руководитель департамента клинических исследований ООО «Медикал девелопмент эдженси» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9738-8066. ORCID: 0000-0001-5461-9851.

Ершова Екатерина Александровна, ФГУП «Московский эндокринный завод» (г. Москва, Россия).

Финансирование

Исследование проведено при поддержке ФГУП «Московский эндокринный завод».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ruslan A. Zukov, MD, DSc, Head Department of Oncology and Radiation Therapy, Krasnoyarsk State V.F. Voino-Yasenetsky Medical University (Krasnoyarsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-8193-2016. ORCID: 0000-0002-7210-3020.

Olga P. Bobrova, MD, PhD, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia).

Geliya N. Gildeeva, MD, DSc, Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia).

Daria V. Butuzova, Medical Development Agency (Moscow, Russia).

Ekaterina A. Ershova, Russian Pharmaceutical Company «Moscow Endocrine Plant» (Moscow, Russia).

Funding

The study was supported by Moscow Endocrine Plant.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-34-42
УДК: 616-006.484-08:615.849.1]-092.4

Для цитирования: Бывальцев В.А., Завьялов Е.Л., Каныгин В.В., Касатова А.И., Кичигин А.И., Разумов И.А., Сычева Т.В., Таскаев С.Ю. Цитопатические эффекты бор-нейтронозахватной терапии на ускорительном источнике эпителиальных нейтронов для культуры клеток глиобластомы человека. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 34–42. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-34-42.
For citation: Byvaltsev V.A., Zavjalov E.L., Kanygin V.V., Kasatova A.I., Kichigin A.I., Razumov I.A., Sycheva T.V., Taskaev S.Yu. Cytopathic effects of accelerator-based boron neutron capture therapy on human glioblastoma cells. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 34–42. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-34-42.

ЦИТОПАТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ НА УСКОРИТЕЛЬНОМ ИСТОЧНИКЕ ЭПИТЕПЛОВЫХ НЕЙТРОНОВ ДЛЯ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА

В.А. Бывальцев^{1,2,3}, Е.Л. Завьялов^{4,5}, В.В. Каныгин⁵, А.И. Касатова^{1,5},
А.И. Кичигин^{1,5}, И.А. Разумов^{4,5}, Т.В. Сычева^{5,6}, С.Ю. Таскаев^{5,6}

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, Россия¹

Россия, г. Иркутск, 664022, ул. 3 июля, 8. E-mail: yarullinaai@yahoo.com¹

НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский», г. Иркутск, Россия²

Россия, г. Иркутск, 664005, ул. Боткина, 10²

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», г. Иркутск, Россия³

Россия, г. Иркутск, 664003, ул. Борцов Революции, 1³

Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия⁴

Россия, г. Новосибирск, 630090, просп. ак. Лаврентьева, 10⁴

Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск, Россия⁵

Россия, г. Новосибирск, 630090, ул. Пирогова, 1⁵

Институт ядерной физики СО РАН, г. Новосибирск, Россия⁶

Россия, г. Новосибирск, 630090, просп. ак. Лаврентьева, 11⁶

Аннотация

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – экспериментальный метод лучевой терапии, основанный на селективном повреждении клеток злокачественных опухолей за счет реакции между изотопом бор-10 и нейтроном. Клинические исследования на ядерных реакторах доказали эффективность данного вида терапии для пациентов с глиомами высокой степени злокачественности. Считается, что широкое внедрение методики в клиническую практику обеспечит компактные источники нейтронов на основе ускорителей заряженных частиц. Во всем мире ведется активная разработка новых ускорительных источников нейтронов, в том числе и в России: в Институте ядерной физики СО РАН был предложен и создан такой источник, на котором в настоящее время проводят доклинические испытания БНЗТ.

Цель исследования – определить цитопатические эффекты БНЗТ на ускорителе эпителиальных нейтронов для культуры клетки глиобластомы человека U87 и выбрать концентрацию препаратов бора, не оказывающую токсического влияния на клетки до облучения *in vitro*. **Материал и методы.** Клетки линии U87 инкубировали с борфенилаланином (BPA) и боркапнатом (BSH) в течение 1, 2 и 10 сут в различных концентрациях. Оценку цитопатических эффектов препаратов бора проводили с помощью МТТ-теста и клоногенного теста. Эффективность БНЗТ на клеточной линии U87 определяли на основании клоногенного теста. **Результаты.** МТТ-тест показал снижение выживаемости клеток при концентрации изотопа бора-10 в среде 160 мкг/мл через 48 ч и 640 мкг/мл через 24 ч инкубации для BPA. Цитопатические эффекты BSH проявляются при концентрации бора 80 мкг/мл после 48-часовой инкубации, а доля выживших клеток снижается до 89 % по сравнению с контролем. Согласно клоногенному тесту, цитотоксические эффекты препаратов BSH и BPA при концентрации бора в среде 40 мкг/мл составили 79,6 и 84 % соответственно. При облучении клеток эпителиальными нейтронами в присутствии BPA доля выживших клеток составила 18 ± 2 %, в присутствии BSH – 13 ± 2 %. Гибель клеток без препаратов бора обусловлена упругим рассеянием нейтронов, ядерными реакциями поглощения тепловых нейтронов водородом и азотом и сопутствующим γ -излучением. **Заключение.** Проведенное исследование наглядно показало уменьшение доли выживших клеток линии U87 после БНЗТ на ускорительном источнике эпителиальных нейтронов в ИЯФ СО РАН в присутствии препаратов BSH и BPA, обогащенных изотопом ^{10}B .

✉ Бывальцев Вадим Анатольевич, byval75vadim@yandex.ru

Ключевые слова: клеточная линия глиобластомы U87, БНЗТ, ускорительный источник эпителиальных нейтронов, препараты бора, МТТ-тест, клоногенный тест, опухоли головного мозга, гибель клетки, лучевая терапия.

CYTOPATHIC EFFECTS OF ACCELERATOR-BASED BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY ON HUMAN GLIOBLASTOMA CELLS

V.A. Byvaltsev^{1,2,3}, E.L. Zavjalov^{4,5}, V.V. Kanygin⁵, A.I. Kasatova^{1,5}, A.I. Kichigin^{1,5},
I.A. Razumov^{4,5}, T.V. Sycheva^{5,6}, S.Yu. Taskaev^{5,6}

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia¹

8, 3 Iyulya Street, 664022-Irkutsk, Russia. E-mail: yarullinaai@yahoo.com¹

Railway Clinical Hospital, Irkutsk, Russia²

10, Botkina Street, 664005-Irkutsk, Russia²

Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia³

1, Bortsov Revolutsii Street, 664003-Irkutsk, Russia³

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia⁴

10, Lavrentiev Avenue, 630090-Novosibirsk, Russia⁴

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia⁵

2, Pirogov St., 630090-Novosibirsk, Russia⁵

Budker Institute of Nuclear Physics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia⁶

10, Lavrentiev Ave., 630090-Novosibirsk, Russia⁶

Abstract

Boron neutron capture therapy (BNCT) is a targeted therapy based on a selective damage to cancer cells due to the interaction between boron-10 isotope and neutron. Reactor-based BNCT has been found to be effective in the treatment of high-grade gliomas. It is believed that compact accelerator-based neutron sources will ensure widespread adoption of the technique in clinical practice. New accelerator-based neutron sources are being actively developed all over the world. At the Institute of Nuclear Physics (Russia), the accelerator-based neutron source was developed for pre-clinical studies of BNCT. **Purpose:** to determine the cytopathic effects of accelerator-based BNCT on the human U87-glioblastoma cell line and to select a concentration of boron drugs that do not have a toxic effect on the cells before irradiation in vitro. **Material and Methods.** To assess the cytopathic effects (MTT test and colony-forming assay) of various concentrations of boron-containing drugs, U87 cells were incubated with boronophenylalanine (BPA) and sodium borocaptate (BSH) for 1, 2 and 10 days. The effect of BNCT on the U87 cell line was determined using colony-forming assay. **Results.** The MTT test showed a decrease in cell survival at a boron-10 isotope concentration of 160 µg/ml after 48 hours and 640 µg/ml after 24 hours of incubation for BPA. The cytopathic effects for sodium BSH appeared at a boron concentration of 80 µg / ml after 48 hours of incubation, and survival fraction of cells was reduced to 89 % compared to the control. According to the colony-forming assay, the cytotoxic effects of BSH and BPA at a boron concentration of 40 µg/ml in the medium were 79.6 and 84 %, respectively. The proportions of surviving cells were 18 ± 2 % and 13 ± 2 % after epithermal neutron irradiation in the presence of boronophenylalanine and in the presence of sodium borocaptate, respectively. Cell death without boron drugs occurred due to the neutron elastic scattering, nuclear reactions of thermal neutron capture by hydrogen and nitrogen, and accompanying gamma radiation. **Conclusion.** The study clearly showed a decrease in the proportion of surviving U87 cells after accelerator-based BNCT in the presence of ¹⁰B-enriched BSH and BPA.

Key words: U87 glioblastoma cell line, BNCT, accelerator based epithermal neutron source, boron drugs, MTT test, colony formation assay, brain tumors, cell death, radiation therapy.

Введение

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) является одной из перспективных методик лечения ряда онкологических заболеваний, в частности злокачественных опухолей головного мозга. Определяющим фактором является возможность селективно уничтожать опухолевые клетки. Основой метода является облучение нейтронами клеток с накопленным изотопом ¹⁰B. В результате поглощения нейтрона бором происходит ядерная реакция, продукты которой, альфа-частица и ядро лития, обладают большой энергией для летального повреж-

дения ДНК клетки и ее гибели [1]. Считается, что уничтожаться будут только клетки, содержащие ¹⁰B, поскольку длина пробега продуктов распада, альфа-частицы и ядра лития, не превышает размеров клетки. В мировой практике для адресной доставки бора используют два соединения: L-р-борфенилаланин (BPA) и боркаптан (BSH) [2]. BPA активно транспортируется в опухолевые клетки с помощью L-транспортной системы аминокислот, на фоне повышенной пролиферации и белкового синтеза [3, 4]. Накопление BSH в ткани опухолей головного мозга наблюдается при повреждении

гематоэнцефалического барьера в совокупности с богатым кровоснабжением опухоли [5, 6].

В качестве источников нейтронов для БНЗТ до последнего времени использовались ядерные реакторы. Так, исследования влияния БНЗТ *in vitro* на клеточные линии глиом человека (U87, U251, T98G, SHG44, F98, 9L) показали, что БНЗТ более эффективно подавляет пролиферативную активность и рост исследуемых линий глиом по сравнению со стандартным облучением [1, 7–10].

На ядерных реакторах методикой БНЗТ пролечили чуть более 1500 больных, преимущественно с положительными результатами. Однако широкое внедрение методики БНЗТ в клиническую практику может быть осуществлено только с применением ускорителей заряженных частиц. Кроме того, что ядерный реактор нельзя установить в клинику в центре города, а также того факта, что после аварий в Чернобыле и Фукусиме в массовом сознании сформировалась радиофобия, существенным преимуществом ускорителей для лечения опухолей глубинного залегания является возможность получать терапевтический пучок нейтронов лучшего качества – преимущественно эпитепловых, с меньшим вкладом быстрых и тепловых нейтронов и γ -излучения. В настоящее время в мире разрабатывается несколько источников эпитепловых нейтронов на основе разного типа ускорителей заряженных частиц с использованием бериллиевой или литиевой мишени [11], в том числе источник нейтронов в ИЯФ СО РАН на основе ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией и литиевой мишени [12, 13]. На этом источнике проведен ряд исследований по изучению влияния нейтронного излучения на жизнеспособность клеточных культур U251, T98G, CHO-K1, V-79 [14]. Показано, что облучение клеток 4 линий, культивируемых в присутствии ВРА, уменьшает их колониеобразующую способность по сравнению с контролем. Также было изучено влияние эпитепловых нейтронов в различных дозах на жизнеспособность опухолевых клеток глиобластомы U87. Увеличение дозы с 1,9 до 4,1 Зв за 2–3 ч облучения способствовало гибели опухолевых клеток [15].

Целью исследования является подбор оптимальной концентрации препаратов бора, не оказывающей токсического влияния на клетки U87 до облучения *in vitro*, с последующей оценкой эффективности БНЗТ на ускорительном источнике.

Материал и методы

Культура клеток глиобластомы человека U87 была получена в ЦКП «Центр генетических ресурсов лабораторных животных» ИЦИГ СО РАН. Клетки культивировались на среде DMEM/F12 (1:1) (Биолот, Россия) с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки (Gibco, США) и гентамицина 50 мкг/мл (Дальхимфарм, Россия) при температуре 37 °C с 5 % CO₂. Клетки куль-

тивировались во флаконах 75 см² и за 2–3 сут до проведения БНЗТ пересевалась на два 6-луночных планшета: в одном находились клетки, которые подвергались облучению, в другом – контрольные образцы без облучения.

Для приготовления раствора ВРА (Katchem, Чехия), обогащенного ¹⁰B, использовалась фруктоза в молярном избытке согласно протоколу Rossini et al. [16]. Концентрация стокового раствора ВРА составила 2,5 мг/мл. BSH (Katchem, Чехия), обогащенный ¹⁰B, был растворен в 0,9 % растворе NaCl. Концентрация стокового раствора BSH составила 1,6 мг/мл.

В логарифмическую фазу роста за 18 ч до облучения в планшеты с клетками были добавлены препараты бора (ВРА и BSH) в концентрации ¹⁰B 40 мкг/мл. Клетки из группы контроля и группы облученного контроля инкубировались без препаратов бора.

По окончании времени инкубации среда с препаратами бора была заменена на среду без препарата. Транспортировка планшетов с клетками на ускоритель нейтронов и обратно осуществлялась в термоизолирующем контейнере, температура в котором находилась в интервале от 18 до 30 °C. Эта процедура была проведена для клеток из всех групп, включая контрольные. Вне условий CO₂ инкубатора клетки находились не более 3 ч. Во время облучения клетки линии U87 опытных и контрольных групп находились в монослое на 6-луночных планшетах.

Облучение проведено на ускорительном источнике эпитепловых нейтронов ИЯФ СО РАН [12] в течение 25 мин при энергии протонов 2 МэВ и токе 2,6 мА. Перед облучением планшет с U87 помещали внутрь фантома из оргстекла на глубину 36 мм от поверхности и ставили под нейтронегенерирующую мишень. Над 6-луночным планшетом располагали золотую активационную фольгу, степень активации которой использовали для контроля поглощенной дозы. Проведенные расчёты показали, что группы БНЗТ с концентрацией ¹⁰B в образцах 40 мкг/мл получили дозу 5,74 Гр экв, облученные образцы без бора – 1,1 Гр экв.

В основе определения цитотоксичности методом МТТ лежит способность митохондриальных ферментов живых клеток восстанавливать желтый бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-тетразолия (МТТ) в пурпурно-синие внутриклеточные кристаллы МТТ-формаза, далее растворяемые в диметилсульфоксиде (ДМСО).

Были оценены ранние (24 и 48 ч) и поздние (10 сут) цитотоксические эффекты БНЗТ в возрастающих концентрациях на клеточную линию U87. Интактные клетки, которые инкубировались без препаратов бора, были приняты за контроль. Клеточная линия высевалась в 96-луночный планшет по 5×10³–10⁴ клеток на лунку. Через сутки в разные лунки были добавлены препараты бора в зависи-

мости от группы (BSH или BPA) в концентрациях ^{10}B – 5, 10, 20, 40, 80, 160, 320, 640, 1280 мкг/мл по 4 повторения, с которыми клетки инкубировались в двух временных интервалах – 24 и 48 ч. Затем среду с препаратом заменяли на среду без сыворотки и добавляли 10 мкл раствора МТТ (в концентрации 5 мг/мл) в каждую лунку. Клетки инкубировали еще 4 ч и затем среду удаляли и вносили ДМСО по 100 мкл/лунку с последующим ресуспендированием раствора и его инкубацией в течение 5 мин при температуре 37 °С в термостате. После инкубации измеряли оптическую плотность полученного раствора на BioRad iMark Microplate reader при длине волны 490 нм. В качестве нулевого контроля использовали лунки без клеток с раствором ДМСО без добавления МТТ-реагента. По полученным результатам рассчитывали долю выживших клеток и ЛД50-концентрацию препаратов бора, которая вызвала 50 % гибель клеток по сравнению с контролем.

Клоногенный анализ для определения цитотоксичности BPA и BSH и эффективности БНЗТ. В логарифмическую фазу роста клетки U87 пересевали в 6-луночные культуральные планшеты. Через сутки среду меняли на содержащую BPA и BSH и инкубировали в течение 18 ч. Содержание ^{10}B в лунках было равно 10, 20, 40 и 80 мкг/мл, контрольная лунка не содержала препаратов бора. Через 18 ч клетки отмывали, снимали трипсином и высеивали по 200 клеток на лунку 12-луночного планшета в 3 повторях. После облучения клетки также высеивали по 200 на лунку 12-луночного планшета в 3 повторях и культивировали в CO_2 -инкубаторе. Планшеты инкубировали в CO_2 -инкубаторе и ежедневно контролировали состояние и количество клеток в колониях. На 10-е сут, когда колонии достигли достаточного размера (более 50 клеток), их фиксировали 10 % формалином (Panreac AppliChem, Германия) и окрашивали раствором Гимза (Sigma, США). Эффективность клонирования клеток в контрольной группе составляла 81 и была принята за 100 %. В экспериментальных группах эффективность клонирования определяли как процент от клонирования в контрольной

группе. Подсчет проводился при помощи светового инвертированного микроскопа Zeiss Primo Vert (Германия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10. Категориальные переменные выражали в процентах. Сравнительный анализ значений в сравниваемых группах выполняли при помощи Манна – Уитни теста и критерия χ^2 Пирсона. Полученные значения выражали как среднее $\pm$ SD.

Результаты

Определение цитотоксичности BPA и BSH для клеток U87 в МТТ тесте

Впервые цитопатические эффекты BSH проявлялись при концентрации бора 80 мкг/мл только после 48-часовой инкубации, когда доля выживших клеток снижалась до 89 % по сравнению с контролем (Mann – Whitney test: $Z=2,36$, $p=0,018$). Доля выживших клеток при концентрации бора 160 и 320 мкг/мл практически не изменялась: 87,8 % (Mann – Whitney test: $Z=2,85$, $p=0,004$) и 85,9 % (Mann – Whitney test: $Z=2,49$, $p=0,013$) как после 24-часовой инкубации, так и после 48 ч: 87,8% (Mann – Whitney test: $Z=2,85$, $p=0,004$) и 87,1 % (Mann – Whitney test: $Z=2,61$, $p=0,009$) соответственно. Скачкообразное снижение до 50 % наблюдалось только при 640 мкг/мл до 50,2 % для 24-часовой инкубации (Mann – Whitney test: $Z=2,85$, $p=0,004$) и 49,9 % для 48 ч (Mann – Whitney test: $Z=2,85$, $p=0,004$). Далее при 1280 мкг/мл доля выживших клеток снижалась до 33,5 % после 24 ч (Mann – Whitney test: $Z=2,85$, $p=0,004$) и 40,2 % после 48 ч инкубации (Mann – Whitney test: $Z=2,85$, $p=0,004$) (рис. 1).

Иная картина наблюдалась для препарата BPA (рис. 2). Инкубация клеток в течение 24 и 48 ч при концентрации бора в среде 80 мкг/мл не приводила к достоверному снижению выживаемости клеток: 95,8 % (Mann–Whitney test: $Z=1,15$, $p=0,25$) и 95,3 % (Mann – Whitney test: $Z=1,15$, $p=0,25$) соответственно. Достоверное снижение выживаемости клеток наблюдалось при концентрации

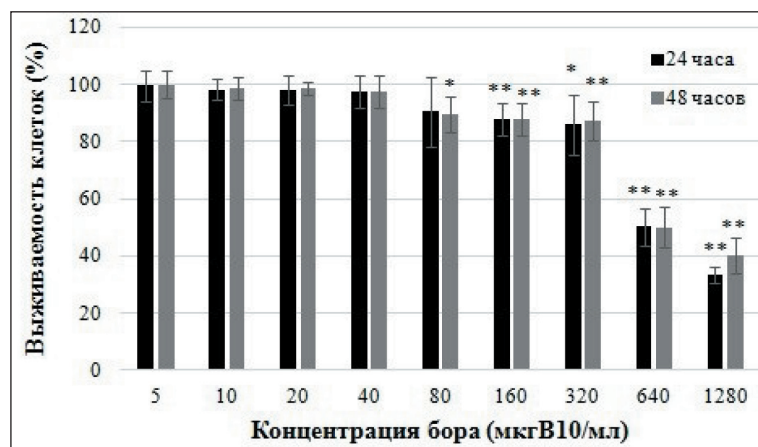


Рис. 1. Определение дозозависимых цитотоксических эффектов BSH при помощи МТТ-теста через 24 и 48 ч с начала инкубации, $\bar{x} \pm \text{SD}$.
Примечание: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$

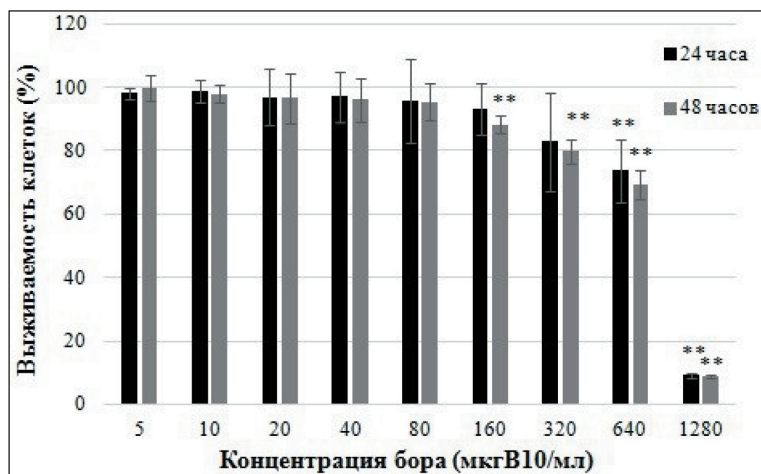


Рис. 2. Определение дозозависимых цитотоксических эффектов ВРА при помощи МТТ-теста через 24 и 48 ч с начала инкубации, $\bar{x} \pm SD$.

Примечание: ** – $p \leq 0,01$

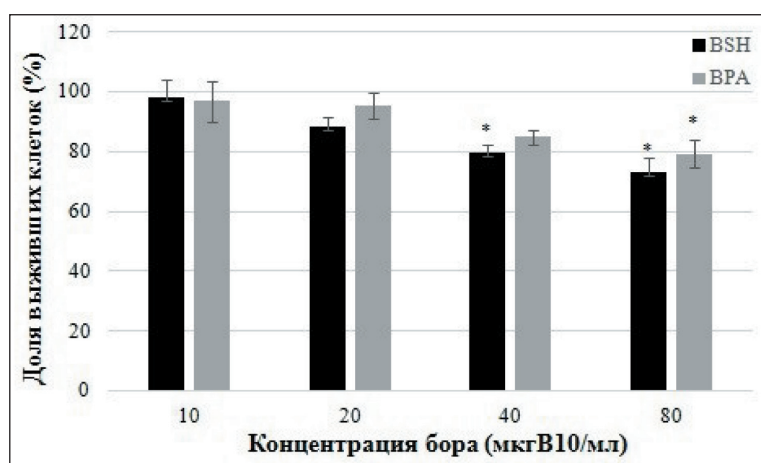


Рис. 3. Определение при помощи клоногенного теста поздних цитотоксических эффектов BSH и ВРА на 10-е сут при разных концентрациях борсодержащих препаратов в среде.

Примечание: * – $p \leq 0,05$

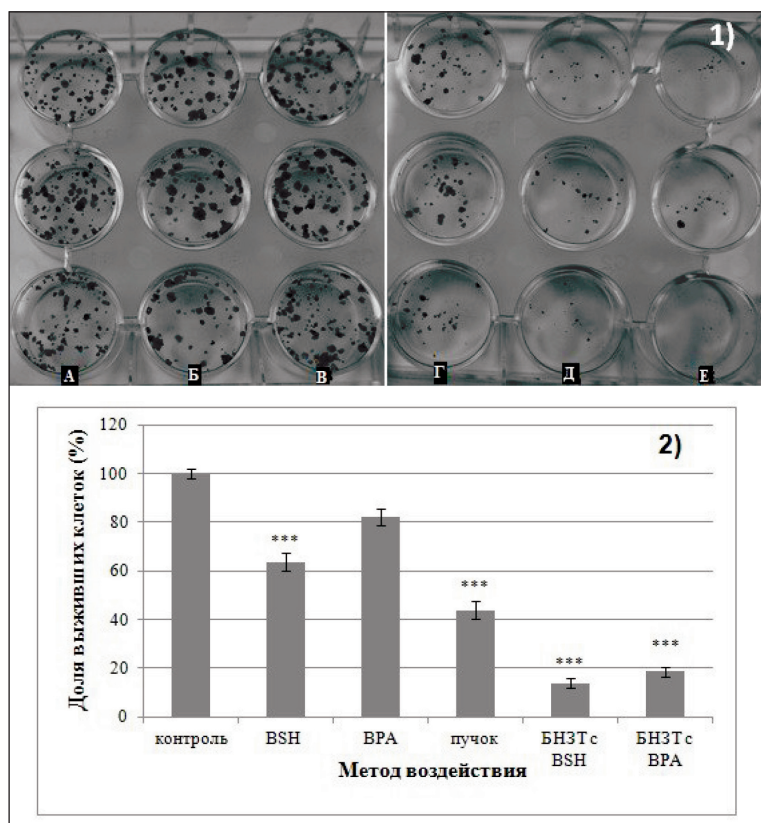


Рис. 4. Эффекты БНЗТ на клетки глиобластомы человека U87:

1) Фотографии лунок с колониями клеток U87, окрашенными раствором Гимза в различных группах. **Необлученный контроль:**

А – клетки U87 без инкубации с препаратами бора, Б – клетки U87, инкубированные с BSH, В – клетки U87, инкубированные с ВРА.

Облученные группы:

Г – клетки линии U87 без препаратов бора, Д – клетки U87, инкубированные с ВРА, Е – клетки U87, инкубированные с BSH;

2) Определение при помощи клоногенного анализа эффективности выживания клеток линии U87 после различных вариантов воздействия.

Примечание: *** – $p \leq 0,001$

изотопа бора в среде 160 мкг/мл и 320 через 48 ч инкубации (Mann – Whitney test: $Z=2,85$, $p=0,004$ и $Z=2,85$, $p=0,004$ соответственно). Причем в отличие от BSH, при 640 мкг/мл выживаемость клеток незначительно снижалась – до 73,7 % (Mann – Whitney test: $Z=2,85$, $p=0,004$) для 24 ч и 69,3 % (Mann – Whitney test: $Z=2,85$, $p=0,004$) для 48 ч инкубации. Тогда как при концентрации бора 1280 мкг/мл выживаемость резко снижалась – до 9,1 % (Mann – Whitney test: $Z=2,85$, $p=0,004$) для 24 ч и 8,7 % (Mann – Whitney test: $Z=2,85$, $p=0,004$) для 48 ч инкубации.

Определение цитотоксичности ВРА и BSH при помощи клоногенного теста

Оба исследуемых вещества оказывали значительное воздействие на жизнеспособность и пролиферативную активность клеток глиобластомы U87 (рис. 3). В концентрации ^{10}B 40 мкг/мл доля выживших клеток составила 79,6 % для BSH ($\chi^2=4,16$, $p=0,0414$) и 84,9 % для ВРА ($\chi^2=2,13$, $p=0,1385$), тогда как при самой высокой используемой концентрации бора в инкубационной среде (80 мкг/мл) при инкубации с BSH количество колоний снижалось до 73 % ($\chi^2=7,6$, $p=0,0058$), а с ВРА – до 79,2 % ($\chi^2=4,37$, $p=0,0373$).

Оценка эффектов БНЗТ на клетки U87 при помощи клоногенного теста

После облучения клеток глиобластомы эпителиальными нейтронами, поглощенная доза для которых была равна 5,74 Гр, доля выживших клеток через 24 ч после облучения составила $43 \pm 3,7$ % (рис. 4 А,Б). При облучении клеток эпителиальными нейтронами доля выживших клеток, предварительно проинкубированных с ВРА при концентрации бора в среде 40 мкг/мл, снизилась более чем в 2 раза и составила 18 ± 2 % ($\chi^2=18,17$, $p=0$). Аналогичная ситуация наблюдалась при облучении клеток U87, которые предварительно инкубировались с BSH: 13 ± 2 % ($\chi^2=21,54$, $p=0$). Цитотоксические эффекты препаратов BSH и ВРА при концентрации бора в среде 40 мкг/мл в этом эксперименте составили 63,7 % ($\chi^2=13,91$, $p=0,0002$) и 82,1 % ($\chi^2=2,76$, $p=0,097$) соответственно.

Обсуждение

Многие исследования подтверждают высокую эффективность БНЗТ в отношении глиобластомы человека, когда стандартные методы лучевой терапии не дают терапевтического эффекта [17–19]. Несмотря на успешные результаты, БНЗТ остается экспериментальным методом лечения. В первую очередь это обусловлено отсутствием безопасного и доступного источника нейтронов с требуемыми характеристиками. Второй причиной невозможности введения этого подхода в широкую медицинскую практику является недостаточная селективность накапливающихся в опухоли препаратов бора, а также их токсичность. Поиск новых и безопасных источников нейтронов привел к

созданию компактной установки ускорительного типа, конструктивные возможности которой позволяют надеяться, что она будет применяться в клинической практике [20]. В отношении препаратов бора проводятся исследования от определения оптимальных терапевтических концентраций до разработки новых способов их доставки в опухолевые клетки [11].

Для оценки эффектов БНЗТ, особенно при исследованиях *in vitro*, в первую очередь необходима оценка цитотоксического эффекта препарата бора. Так, мы уже оценили ранее максимально нетоксичные концентрации ВРА на линию U251, используя МТТ-тест. Самая низкая токсичность наблюдалась в диапазоне от 10 до 40 мкг ^{10}B /мл, самый низкий уровень пролиферации составил 84 % при максимальной концентрации бора 320 мкг/мл [21]. Цитотоксичность ВРА была также оценена на опухолевых линиях D384 (астроцитомы), SH-SY5Y (нейробластома) и фибробластах F26: через 24 ч были отмечены дозозависимые цитотоксические эффекты, начиная с концентрации 40 мкг ^{10}B /мл, на опухолевые клетки, в то время как в группе фибробластов жизнеспособность снизилась лишь при инкубации с ВРА в течение 48 ч в концентрации 100 мкг ^{10}B /мл. Клоногенный тест также выявил дозозависимое уменьшение размера и количества колоний в сравнении с контролем [21]. Некоторые авторы также использовали клоногенный анализ для определения токсичности препаратов бора: сравнительный анализ группы с добавлением ВРА в концентрации 100 ppm относительно интактного контроля не выявил достоверных различий [14]. Проведенные ранее исследования по оценке цитотоксичности наиболее широко используемых для БНЗТ препаратов BSH и ВРА на различных клеточных линиях [21, 22] во многом совпадают с нашим исследованием.

Однако дозозависимых исследований на установке ускорительного типа до сих пор не проводилось. В представленном исследовании мы постарались наиболее широко определить дозозависимые эффекты цитотоксичности препаратов BSH и ВРА, для чего исследовали не только их влияние на функцию митохондрий с помощью МТТ-теста, но и на репродуктивную функцию с помощью клоногенного теста. Наше исследование также подчеркивает важность оценки эффектов от длительного воздействия препаратов. Так, было выявлено, что препараты BSH и ВРА оказывают цитотоксический эффект при длительном воздействии в высоких концентрациях. Токсические эффекты были отмечены уже для 80 мкг ^{10}B /мл в МТТ-тесте при инкубации с BSH и 160 мкг ^{10}B /мл с ВРА, в клоногенном тесте концентрации 40 и 80 мкг ^{10}B /мл достоверно ингибируют процесс колониеобразования. Полученные различия объясняются тем, что клоногенный тест является более чувствительным, так как оценивает долгосрочные

эффекты воздействия препаратов на репродуктивную функцию клетки. Действительно, по данным ряда авторов, концентрация $40 \text{ мкг}^{10}\text{В/мл}$ считается эффективной для БНЗТ [14, 23]. Некоторые авторы используют меньшие концентрации бора для проведения БНЗТ: японские исследователи инкубировали культуру U87 с $20 \text{ мкг}^{10}\text{В/мл}$ в течение 24 ч с последующим облучением на реакторе JRR-4. В качестве доставщиков бора применяли BSH и новые препараты [24]. Coderre et al. в эксперименте на крысиной глиосаркоме использовали BSH, ВРА и борную кислоту, когда концентрация бора в среде составила около $25 \text{ мкг}^{10}\text{В/мл}$ [9].

Поскольку концентрация $40 \text{ мкг}^{10}\text{В/мл}$ борсодержащего препарата была определена как минимально токсическая доза, ее далее использовали для проведения БНЗТ. Время инкубации с препаратами бора перед БНЗТ было выбрано исходя из данных литературных источников. Максимальное накопление ВРА клетками достигается через 4 ч и незначительно увеличивается через 24 ч после начала инкубации [25]. Однако концентрация бора во время инкубации с BSH остается неизменной, вероятно, вследствие накопления препарата путем пассивной диффузии [24], поэтому время инкубации не является значимым параметром для BSH.

Проведенные нами эксперименты по облучению клеточной культуры линии U87 на ускорительном источнике эпитепловых нейтронов в ИЯФ СО РАН показали достоверное уменьшение жизнеспособно-

сти клеток, инкубированных с ВРА или BSH, более чем на 90 % популяции в сравнении с контрольной группой. Однако отмечено, что в контрольной группе, где проводилось облучение потоком нейтронов без добавления препарата бора, выживаемость клеток снизилась более чем на 50 %. Гибель клеток обусловлена упругим рассеянием нейтронов, преимущественно быстрых, на ядрах вещества, ядерными реакциями поглощения тепловых нейтронов ядрами водорода и азота и сопутствующим γ -излучением. Полученные в исследовании данные актуализируют необходимость радиобиологической оценки воздействия пучка. В целом результаты, полученные на ускорительном источнике, сопоставимы или во многом коррелируют с результатами проведенных *in vitro* исследований по БНЗТ глиальных опухолей на реакторах [7–10].

Заключение

Проведенное исследование наглядно показало уменьшение жизнеспособности клеток линии U87 при проведении БНЗТ на ускорительном источнике эпитепловых нейтронов в ИЯФ СО РАН в присутствии препаратов BSH и ВРА, обогащенных $^{10}\text{В}$. Нами не было выявлено выраженных цитотоксических эффектов этих препаратов в концентрации $40 \text{ мкг}^{10}\text{В/мл}$. Отмеченная при облучении гибель клеток без препаратов бора обусловлена упругим рассеянием нейтронов, ядерными реакциями поглощения тепловых нейтронов водородом и азотом и сопутствующим γ -излучением.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sauerwein W., Wittig A., Moss R., Nakagawa Y. Neutron Capture Therapy: Principles and Applications. Springer, 2012. 533.
2. Barth R.F., Zhang Z., Liu T. A realistic appraisal of boron neutron capture therapy as a cancer treatment modality. Cancer Commun (Lond). 2018 Jun 19; 38(1): 36. doi: 10.1186/s40880-018-0280-5.
3. Sun T., Zhang Z., Li B., Chen G., Xie X., Wei Y., Wu J., Zhou Y., Du Z. Boron neutron capture therapy induces cell cycle arrest and cell apoptosis of glioma stem/progenitor cells *in vitro*. Radiat Oncol. 2013 Aug 6; 8(1): 195. doi: 10.1186/1748-717X-8-195.
4. Kubota R., Yamada S., Ishiwata K., Tada M., Ido T., Kubota K. Cellular accumulation of ^{18}F -labelled boronophenylalanine depending on DNA synthesis and melanin incorporation: a double-tracer microautoradiographic study of B16 melanomas *in vivo*. Br J Cancer. 1993 Apr; 67(4): 701–705. doi: 10.1038/bjc.1993.129.
5. Yang F.Y., Chen Y.W., Chou F.I., Yen S.H., Lin Y.L., Wong T.T. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: enhanced drug delivery and antitumor effect following blood-brain barrier disruption induced by focused ultrasound. Future Oncol. 2012; 8(10): 1361–1369. doi: 10.2217/fon.12.118.
6. Barth R.F., Yang W., Rotaru J.H., Moeschberger M.L., Boesel C.P., Soloway A.H., Joel D.D., Nawrocky M.M., Ono K., Goodman J.H. Boron neutron capture therapy of brain tumors: enhanced survival following intracarotid injection of sodium borocaptate with or without blood-brain barrier disruption. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 July; 37(3): 663–72. doi: 10.1016/S0360-3016(00)00421-1.
7. Wang P., Zhen H., Jiang X., Zhang W., Cheng X., Guo G., Mao X., Zhang X. Boron neutron capture therapy induces apoptosis of glioma cells through Bcl-2/Bax. BMC Cancer. 2010 Dec 2; 10: 661. doi: 10.1186/1471-2407-10-661.
8. Kinashi Y., Okumura K., Kubota Y., Kitajima E., Okayasu R., Ono K., Takahashi S. Dose-rate effect was observed in T98G glioma cells following BNCT. Appl Radiat Isot. 2014 Jun; 88: 81–5. doi: 10.1016/j.apradiso.2013.11.117.
9. Таскаев С.Ю., Каныгин В.В. Бор-нейтронозахватная терапия. Новосибирск, 2016. 216. [Taskaev S.Yu., Kanygin V.V. Boron Neutron Capture Therapy. Novosibirsk, 2016. 216. (in Russian)].
10. Таскаев С.Ю. Ускорительный источник эпитепловых нейтронов. Физика элементарных частиц и атомного ядра. 2015; 46(16): 1770–1830. [Taskaev S.Yu. Accelerating source of epithermal neutrons. Physics of Elementary Particles and Atomic Nuclei. 2015; 46(16): 1770–1830. (in Russian)].
11. Byvaltshev V., Kanygin V., Belykh E., Taskaev S. Prospects in Boron Neutron Capture Therapy of Brain Tumors. World Neurosurg. 2012 Jul; 78(1–2): 8–9. doi: 10.1016/j.wneu.2012.05.026.
12. Волкова О.Ю., Мечетина Л.В., Таранин А.В., Заборонок А.А., Nakai K., Лежнин С.И., Фролов С.А., Касатов Д.А., Макаров А.Н., Сорокин И.Н., Сычева Т.В., Щудло И.М., Таскаев С.Ю. Влияние нейтронного излучения на жизнеспособность опухолевых клеток, культивируемых в присутствии изотопа бора $^{10}\text{В}$. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016; 97(5): 283–8. [Volkova O.Yu., Mechetina L.V., Taranin A.V., Zaboronok A.A., Nakai K., Lezhnin S.I., Frolov S.A., Kasatov D.A., Makarov A.N., Sorokin I.N., Sycheva T.V., Shchudlo I.M., Taskaev S.Yu. Impact of neutron radiation on the viability of tumor cells cultured in the presence of boron-10 isotope. Journal of radiology and nuclear medicine. 2016; 97(5): 283–8. (in Russian)]. doi: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-283-288.
13. Sato E., Zaboronok A., Yamamoto T., Nakai K., Taskaev S., Volkova O., Mechetina L., Taranin A., Kanygin V., Isobe T., Mathis B.J., Matsumura A. Radiobiological response of U251MG, CHO-K1 and V79 cell lines to accelerator-based boron neutron capture therapy. J Radiat Res. 2018; 59(2): 101–107. doi: 10.1093/jrr/rrx071.
14. Mostovich L.A., Gubanova N.V., Kutsenko O.S., Aleinik V.I., Kuznetsov A.S., Makarov A.N., Soroki I.N., Taskaev S.Yu., Nepomnyashchikh G.I., Grigor'eva E.V. Effect of Epithermal Neutrons on Viability of Glioblastoma Tumor Cells *in Vitro*. Bulletin of Experimental Biology & Medicine. 2011; 151(2): 264–267. doi: 10.1007/s10517-011-1304-1.
15. Rossini A.E., Dagrosa M.A., Portu A., Saint Martin G., Thorp S., Casal M., Navarro A., Juvenal G.J., Pisarev M.A. Assessment of biological effectiveness of boron neutron capture therapy in primary and metastatic melanoma cell lines. Int J Radiat Biol. 2015; 91(1): 81–9. doi: 10.3109/09553002.2014.942013.
16. Yamamoto T., Nakai K., Tsurubuchi T., Matsuda M., Shirakawa M., Zaboronok A., Endo K., Matsumura A. Boron neutron capture therapy for

newly diagnosed glioblastoma: a pilot study in Tsukuba. *Appl Radiat Isot.* 2009 Jul; 67(7–8 Suppl): S25–6. doi: 10.1016/j.apradiso.2009.03.011.

17. Seki K., Kinashi Y., Takahashi S. Influence of p53 status on the effects of boron neutron capture therapy in glioblastoma. *Anticancer Res.* 2015; 35(1): 169–74. doi: 10.1186/1748-717X-8-280.

18. Barth R.F., Vicente M.G., Harling O.K., Kiger W.S., Riley K.J., Binns P.J., Wagner F.M., Suzuki M., Aihara T., Kato I., Kawabata S. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. *Radiat Oncol.* 2012; 7: 146. doi: 10.1186/1748-717X-7-146.

19. Shchudlo I., Taskaev S., Kasatov D., Dokutovich V., Makarov A., Sorokin I., Kolesnikov Ya., Sokolova E., Kuznetsov A., Ostreinov Yu. Three-fold increase of the proton beam current in the vacuum insulation tandem accelerator. 7th International Particle Accelerator Conference; 2016 May 8–13; Busan. Korea: TUPMR003; 2016. 12281229. doi: 10.1088/1748-0221/9/12/P12016.

20. Zaboronok A., Byvaltsev V., Kanygin V., Iarullina A., Kichigin A., Taranin A., Volkova O., Mechetina L., Taskaev S., Muhamadiyarov R., Zavyalov E., Nakai K., Sato E., Yamamoto T., Mathis B., Matsumura A. Boron-neutron capture therapy in Russia: preclinical evaluation of efficacy and perspectives of its application in neurooncology. *New Armenian Medical Journal.* 2017; 11(1): 6–15. doi: 10.18632/oncotarget.24078.

21. De Simone U., Manzo L., Ferrari C., Bakeine J., Locatelli C., Coccini T. Short and long-term exposure of CNS cell lines to BPA-f a radiosensitizer for boron neutron capture therapy: safety dose evaluation

by a battery of cytotoxicity tests. *Neurotoxicology.* 2013; 35: 84–90. doi: 10.12691/ajn-3-2-1.

22. Doi A., Kawabata S., Iida K., Yokoyama K., Kajimoto Y., Kuroiwa T., Shirakawa T., Kirihata M., Kasaoka S., Maruyama K., Kumada H., Sakurai Y., Masunaga S., Ono K., Miyatake S. Tumor-specific targeting of sodium borocaptate (BSH) to malignant glioma by transferrin-PEG liposomes: a modality for boron neutron capture therapy. *J Neurooncol.* 2008 May; 87(3): 287–94. doi: 10.1007/s11060-008-9522-8.

23. Carpano M., Perona M., Rodriguez C., Nieves S., Olivera M., Santa Cruz G.A., Brandizzi D., Cabrini R., Pisarev M., Juvenal G.J., Dagrosa M.A. Experimental Studies of Boronophenylalanine ((10)BPA) Biodistribution for the Individual Application of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for Malignant Melanoma Treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Oct 1; 93(2): 344–52. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.039.

24. Coderre J.A., Makar M.S., Micca P.L., Nawrocky M.M., Liu H.B., Joel D.D., Slatkin D.N., Amols H.I. Derivations of relative biological effectiveness for the high-let radiations produced during boron neutron capture irradiations of the 9L rat gliosarcoma in vitro and in vivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Dec 1; 27(5): 1121–9.

25. Menichetti L., Gaetano L., Zampolli A., Del Turco S., Ferrari C., Bortolussi S., Stella S., Altieri S., Salvadori P.A., Cionini L. In vitro neutron irradiation of glioma and endothelial cultured cells. *Appl Radiat Isot.* 2009; 67(7–8 Suppl): S336–40. doi: 10.1016/j.apradiso.2009.03.058.

Поступила/Received 04.12.18
Принята в печать/Accepted 24.12.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бывальцев Вадим Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий курсом нейрохирургии, Иркутский государственный медицинский университет; главный нейрохирург, «ОАО РЖД»; руководитель центра нейрохирургии, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский»; заведующий научно-клиническим отделом нейрохирургии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (г. Иркутск, Россия). E-mail: byval75vadim@yandex.ru. SPIN-код: 5996-6477. ORCID: 0000-0003-4349-7101. Researcher ID (WOS): D-1962-2018. Author ID (Scopus): 25421197400.

Завьялов Евгений Леонидович, кандидат биологических наук, заведующий ЦКП «SPF»-виварий, старший научный сотрудник лаборатории МБП БНЗТ, Новосибирский государственный университет (г. Новосибирск, Россия). E-mail: zavjalov@bionet.nsc.ru. ORCID: 0000-0002-9412-3874. AuthorID (РИНЦ): 109999.

Каныгин Владимир Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией МБП БНЗТ, Новосибирский государственный университет (г. Новосибирск, Россия). E-mail: kanigin@mail.ru. SPIN-код: 4211-2417. Author ID (Scopus): 54408472800.

Касатова Анна Исмагиловна, аспирант кафедры нейрохирургии, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия); младший научный сотрудник лаборатории МБП БНЗТ, Новосибирский государственный университет (г. Новосибирск, Россия). E-mail: yarullinaai@yahoo.com. SPIN-код: 4452-1477. AuthorID (РИНЦ): 870677.

Кичигин Александр Иванович, аспирант кафедры нейрохирургии, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия); младший научный сотрудник лаборатории МБП БНЗТ НГУ (г. Новосибирск, Россия). E-mail: sam@211.ru. SPIN-код: 4321-2422. ORCID: 0000-0001-8763-2905. Researcher ID (WOS): N-7302-2017. Author ID (Scopus): 57189322552.

Разумов Иван Алексеевич, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов патологических процессов, Институт цитологии и генетики СО РАН; старший научный сотрудник лаборатории МБП БНЗТ, Новосибирский государственный университет (г. Новосибирск, Россия). E-mail: razumov@bionet.nsc.ru. SPIN-код: 6537-9019. AuthorID (РИНЦ): 81156.

Сычева Татьяна Викторовна, инженер-исследователь лаборатории БНЗТ, Институт ядерной физики СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: sychevatatyanav@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7613-9952.

Таскаев Сергей Юрьевич, доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник, Институт ядерной физики СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: taskaev@inp.nsk.su. SPIN-код: 7717-9560. ORCID: 0000-0002-5313-2563. Researcher ID (WOS): D-8479-2016. AuthorID (РИНЦ): 22300.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ (№ 18-29-01007).

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность А.Н. Макарову, И.М. Щудло, Д.А. Касатову, Я.А. Колесникову, Е.О. Соколовой, А.М. Кошкарёву, Т.А. Быкову за обеспечение генерации нейтронов.

ABOUT THE AUTHORS

Vadim A. Byvaltsev, MD, DSc, Head Neurosurgery Department, Irkutsk State Medical University; Head of Neurosurgery Center of Road Clinical Hospital, Head of Neurosurgery Department of Irkutsk Surgery and Traumatology Center; Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (Irkutsk, Russia). E-mail: by-val75vadim@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4349-7101. Researcher ID (WOS): D-1962-2018. Author ID (Scopus): 25421197400.

Evgeniy L. Zavjalov, PhD, Head of Center for Collective Usage «SPF»- vivarium, Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Senior Researcher, Laboratory of Medical and Biological Problems of Boron Neutron Capture Therapy, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9412-3874.

Vladimir V. Kanygin, PhD, Head of Laboratory of Medical and Biological Problems of Boron Neutron Capture Therapy, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 54408472800.

Anna I. Kasatova, MD, Postgraduate, Neurosurgery Department, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia); Junior Researcher, Laboratory of Medical and Biological Problems of Boron Neutron Capture Therapy, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia).

Alexander I. Kichigin, MD, Postgraduate, Neurosurgery Department, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia), Junior Research Associate, Laboratory of Medical and Biological Problems of Boron Neutron Capture Therapy, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8763-2905. Researcher ID (WOS): N-7302-2017. Author ID (Scopus): 57189322552.

Ivan A. Razumov, DSc, Senior Research Associate, Laboratory of Molecular Mechanisms of Pathological Processes, Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Senior Research Associate, Laboratory of Medical and Biological Problems of Boron Neutron Capture Therapy, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia).

Tatiana V. Sycheva, Experimental Engineer, Laboratory Boron Neutron Capture Therapy, Budker Institute of Nuclear Physics SB RAS (Novosibirsk, Russia). E-mail: sychevatatyanav@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7613-9952.

Sergey Yu. Taskaev, DSc, Leading Research Associate, Laboratory Boron Neutron Capture Therapy, Budker Institute of Nuclear Physics SB RAS (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-5313-2563. Researcher ID (WOS): D-8479-2016.

Funding

The study was supported by Russian Foundation for Basic Research grant (No. 18-29-01007).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors are grateful to A.N. Makarov, I.M. Schudlo, D.A. Kasatov, Ya.A. Kolesnikov, E.O. Sokolova, A.M. Koshkarev, T.A. Bykov for the generation of neutrons.

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-43-49
УДК: 616-006-06:616.9

Для цитирования: Агинова В.В., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Дьякова С.А., Калинин Т.А., Дмитриева А.И., Винникова В.Д. Анализ инфекционных осложнений у онкологических больных в 2014–2016 гг. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 43–49. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-43-49.

For citation: Aginova V.V., Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Dyakova S.A., Kalinchuk T.A., Dmitrieva A.I., Vinnikova V.D. Analysis of infectious complications in cancer patients during 2014–2016. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 43–49. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-43-49.

АНАЛИЗ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В 2014–2016 гг.

**В.В. Агинова^{1,2}, Н.В. Дмитриева¹, И.Н. Петухова¹, З.В. Григорьевская¹,
Н.С. Багирова¹, И.В. Терещенко¹, С.А. Дьякова¹, Т.А. Калинин¹,
А.И. Дмитриева¹, В.Д. Винникова³**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва, Россия¹

Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 24. E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru¹

ГБПОУ МЗ «Медицинский колледж №1», г. Москва, Россия²

Россия, г. Москва, 127206, Чуксин тупик, 6²

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия³

Россия, г. Москва, 127473, ул. Делегатская, 20/1³

Аннотация

Цель исследования – проанализировать инфекционные осложнения (ИО), вызванные мультирезистентными микроорганизмами в зависимости от противоопухолевого лечения. **Материал и методы.** Исследовано 229 онкологических больных с инфекционными осложнениями противоопухолевого лечения. **Результаты.** Среди исследованных больных преобладали пациенты, страдавшие раком легкого (26,6 %), раком желудка (25,3 %) и раком пищевода (14,4 %). Развившиеся после операции ИО отмечены у 83,4 % исследованных больных, их причиной были мультирезистентные *Acinetobacter baumannii* (40,6 %), *Klebsiella pneumoniae* (28,5 %), *Pseudomonas aeruginosa* (19,5 %), *Staphylococcus spp.* (9,4 %), *Enterococcus spp.* (1,8 %). **Заключение.** Инфекционные осложнения чаще развиваются у послеоперационных онкологических больных ($p < 0,02$), и их причиной достоверно чаще становятся микроорганизмы группы ESKAPE.

Ключевые слова: послеоперационные инфекционные осложнения, мультирезистентные микроорганизмы, опухоли торакo-абдоминальной области, антибактериальные препараты, иммунная система.

ANALYSIS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS DURING 20142016

**V.V. Aginova^{1,2}, N.V. Dmitrieva¹, I.N. Petukhova¹, Z.V. Grigorievskaya¹,
N.S. Bagirova¹, I.V. Tereshchenko¹, S.A. Dyakova¹, T.A. Kalinchuk¹,
A.I. Dmitrieva¹, V.D. Vinnikova³**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia¹

24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru¹

Medical College № 1, Moscow, Russia²

6, Chuksin tupik, 127206-Moscow, Russia²

Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia³

20/1, Delegatskaya Street, 127473-Moscow, Russia³

Abstract

The purpose of the study was to analyze infectious complications caused by multi-drug-resistant organisms depending on anticancer therapy. **Material and Methods.** A total of 229 cancer patients with infectious complications of cancer therapy were included into the study. **Results.** Lung cancer was the most predominant cancer (26.6 %) followed by gastric cancer (25.3 %) and esophageal cancer (14.4 %). Infectious complications occurring after surgery were observed in 83.4 % of the patients. Infectious complications caused by *Acinetobacter baumannii* were the most common (40.6 %), followed by *Klebsiella pneumoniae* (28.5 %), *Pseudomonas aeruginosa* (19.5 %), *Staphylococcus spp.* (9.4 %), and *Enterococcus spp.* (1.8 %). **Conclusion.** Infectious complications occurred more frequently in postoperative cancer patients ($p < 0.02$), and the ESKAPE group pathogens were the leading cause of these infections.

Key words: postoperative infectious complications, multi-drug-resistant organisms, thoracic and abdominal tumors, antibacterial drugs, immune system.

Онкологические заболевания продолжают оставаться одной из самых актуальных проблем современной медицины. По данным ВОЗ, рак является второй из основных причин смерти в мире. В 2018 г. от этого заболевания умерли 9,6 млн. человек. Рак становится причиной практически каждой шестой смерти в мире. Около 70 % случаев смерти от рака происходит в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. Есть и более обнадеживающая статистика: число проживших более 5 лет после постановки первичного диагноза достигло 43,8 млн [2].

Лечение онкологических заболеваний является наиболее сложной задачей современной медицины. Химиотерапия, хирургия и лучевая терапия являются самыми распространенными видами лечения рака [3]. Хирургические вмешательства первостепенны при лечении злокачественных опухолей, так как обеспечивают максимальное удаление опухолевой ткани [4]. Химио- и лучевая терапия существенно повышают эффективность проводимого лечения. Однако любые инвазивные вмешательства могут сопровождаться инфекционными осложнениями, что особенно неблагоприятно для онкологических больных. Основным фактором, определяющим процесс развития инфекции, а также эффективность антимикробной терапии, является функциональная активность иммунной системы [5–7]. Риск развития инфекции у онкологических больных существенно повышен в связи с наличием опухолевой интоксикации, истощения, анемии, длительностью и объемом оперативных вмешательств, обширной интраоперационной кровопотерей, а также предшествующей химио- или лучевой терапией и/или использованием глюкокортикоидных препаратов. При этом инфекции в большинстве случаев имеют нозокомиальную природу, протекают крайне тяжело и плохо поддаются терапии вследствие высокой резистентности возбудителей [8–10]. Особую сложность для лечения представляют грибково-бактериальные ассоциации возбудителей.

Наиболее часто в качестве этиологических агентов нозокомиальных инфекций выступают бактерии группы *ESKAPE*, которая включает в себя ряд

микроорганизмов, часто обладающих множественной (*MDR*) и экстремальной (*XDR*) лекарственной устойчивостью: кишечная палочка, золотистый стафилококк, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, синегнойная палочка и *Enterococcus spp.* [7, 9–13]. По данным многочисленных исследований установлено, что в стационарах различного профиля формируется специфичный состав нозокомиальной микрофлоры, который обусловлен, в первую очередь, направлением лечения в клинику. Например, часто выделяемыми возбудителями инфекционных осложнений онкологических больных при инфекциях кровотока, нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, микрофлоры раневого отделяемого и отделяемого дренажей становятся *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*. Подавляющее большинство микроорганизмов, выявленных при инфекционных осложнениях у таких пациентов, устойчивы к антибиотикам. Очевидно, что в стационарах онкологического профиля формируется особая, часто эндемичная, нозокомиальная микрофлора, что позволяет говорить о необходимости выделения в отдельную ветвь исследований инфекций, возникающих при лечении пациентов в онкологии.

У онкологических больных лечение таких инфекций представляет особую сложность, так как для них характерно снижение иммунологического ответа, наличие сопутствующих заболеваний, нарушение многих видов обмена. Хирургическое лечение, химио- и лучевая терапия влияют на состояние естественных биологических барьеров, обеспечивающих устойчивость организма к инвазии инфекционных агентов из внешней среды или изменению патогенности сапрофитов, обитающих на коже и слизистых оболочках [14].

Целью исследования являлся анализ инфекционных осложнений, вызванных резистентными бактериальными микроорганизмами, в зависимости от вида противоопухолевого лечения.

Материал и методы

Проанализированы данные о 229 пациентах онкологической клиники с различными диагнозами

и выявленными инфекционными осложнениями. Пациенты были выбраны методом простой случайной выборки (Simple Random Sampling – SRS). В исследование взяты больные, имеющие опухоли торако-абдоминальной области и мочеполовой системы, в частности, рак желудка, пищевода, легкого, рак яичников, шейки матки, эндометрия и прочие. Рассматривались случаи инфекционных осложнений у пациентов клиники на различных этапах лечения: послеоперационных больных, больных, получающих химиотерапевтическое лечение и лучевую терапию.

Культивирование микроорганизмов проводилось по стандартным микробиологическим методикам с применением стандартизованных питательных сред, согласно нормативным документам (Приказ МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений»).

Видовую принадлежность микроорганизмов в этой группе больных определяли колориметрическим методом на современных автоматических анализаторах: Vitek-2 System (Франция), MicroScan WalkAway (Германия/США), а также методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации – время-пролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и программного обеспечения MALDI Biotyper v.3.0 (Bruker Daltonics, Германия). Определение лекарственной устойчивости к антибиотикам проводили согласно ISO 20776-1:2006 и ГОСТ Р ИСО 20776-1:2010 турбидиметрическим методом при помощи анализаторов «Vitek 2» и методом флуоресцентной детекции на анализаторе «Microscan WalkAway – 40 SI».

Для доказательства нозокомиальной природы наиболее часто выделяемых микроорганизмов на первом этапе были использованы такие методы фенотипического типирования, как биотипирование и устойчивость к антимикробным препаратам. Данные показатели определяли на микробиологических анализаторах «Vitek 2» (производитель BioMerieux), «Microscan WalkAway – 40 SI» (производитель Siemens Healthcare Diagnostics). На

втором этапе был применен кластерный анализ изолятов (MSP Dendrogram – древовидная кластеризация), что позволило верифицировать случаи внутрибольничного инфицирования на основе клональной общности штаммов микроорганизмов. Изначально каждый штамм рассматривался как отдельный кластер, далее происходило объединение близлежащих кластеров в один и т. д. и сравнение их с имеющимися данными в библиотеке масс-спектров. Масс-спектрометрический анализ осуществляли с помощью времяпролетного MALDI-масс-спектрометра Microflex TM (производитель Bruker), насыщенного азотным лазером 337 нм. Все измерения проводили в линейном режиме, детектируя положительные ионы. Для накопления масс-спектров мощность лазерного излучения устанавливали на уровне минимального порогового значения, достаточного для десорбции/ионизации образца. Параметры масс-спектрометра оптимизировали для диапазона m/z от 2000 до 20000. Для записи, обработки и анализа масс-спектров использовали программное обеспечение компании Bruker Daltonics (Германия): flexControl 2,4 (Build 38) и flexAnalysis 2,4 (Build 11). Точность измерения масс составляла ± 2 Да.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Excel (Microsoft, США), Statistica 10,0 (Statsoft, Znc., США). Оценивали достоверность различий сравниваемых величин с помощью параметрического t -критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

В исследование включены 229 пациентов онкологической клиники, из них 97 мужчин и 132 женщины, в возрасте от 26 до 73 лет, средний возраст составил 64 года. При этом рак желудка наблюдался у 58 (25,3 %) больных, рак пищевода – у 33 (14,4 %), рак легкого – у 61 (26,6 %), опухоли женских половых органов – у 30 (13,1 %), прочие новообразования – у 47 (20,5%) больных (рис. 1). Оперативное лечение проведено 75,1 % больных, химиотерапия – 17,9 %, лучевая терапия – 7,0 %. Все пациенты ($n=229$) имели инфекционные осложнения, которые возникли в процессе лечения

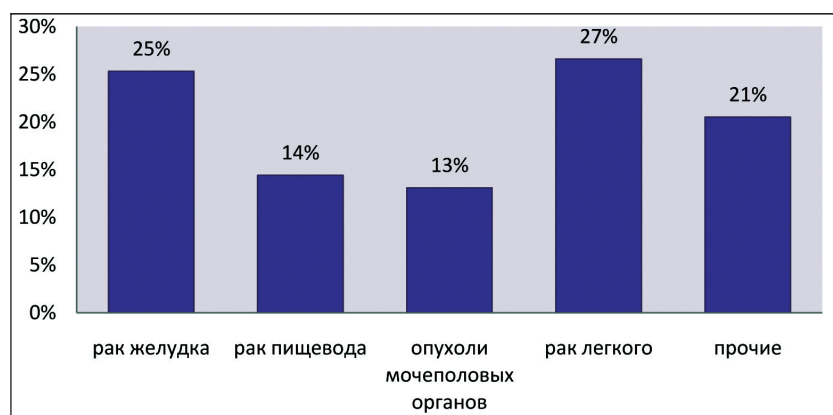


Рис. 1. Соотношение установленных диагнозов у больных, включенных в исследование

Таблица 1

Распределение пациентов с инфекционными осложнениями в зависимости от вида опухоли и метода лечения

Диагноз	После операции	На фоне химиотерапии	На фоне лучевой терапии
Рак пищевода (n= 33)	28 (84,8 %)	3 (9,1 %)	2 (6,1 %)
Рак желудка (n=58)	42 (72,4 %)	14 (24,1 %)	2 (3,4 %)
Рак яичников (n=11)	6 (54,5 %)	4 (36,4 %)	1 (9,1 %)
Рак шейки матки (n=12)	7 (58,3 %)	2 (16,6 %)	3 (25,0 %)
Рак эндометрия (n=7)	5 (71,4 %)	2 (28,6 %)	0
Рак лёгкого (n=61)	54 (88,5 %)	4 (6,5 %)	3 (4,9 %)
Прочие (n=47)	30 (63,8 %)	12 (25, 5%)	5 (10,6 %)
Всего (n=229)	172 (75,1 %)	41(17,9 %)	16 (7,0 %)

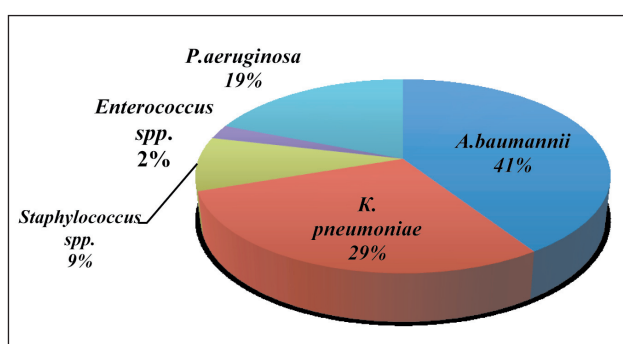


Рис. 2. Соотношение этиологически значимых возбудителей инфекционных осложнений

(табл. 1). Наибольшее количество инфекционных осложнений у онкологических больных возникло после хирургических вмешательств ($p < 0,02$).

Проведен анализ частоты встречаемости возбудителей инфекционных осложнений у пациентов исследуемой группы (рис. 2). При определении количества выделенных изолятов учитывался критерий этиологической значимости возбудителей. Причиной инфекционных осложнений явились *A. baumannii* в 41,0 % случаев, *K. pneumoniae* – в 29,0 %, *P.aeruginosa* – в 19,0 %, бактерии рода *Staphylococcus* – в 9,0 %. Доля энтерококков была невелика и составила 1,8 %. Полученные результаты соответствуют данным мониторинга возбудителей инфекций в онкологической клинике за период 2008–16 гг.

При определении лекарственной устойчивости возбудителей инфекционных осложнений установлено, что большая часть штаммов ($n=154$)

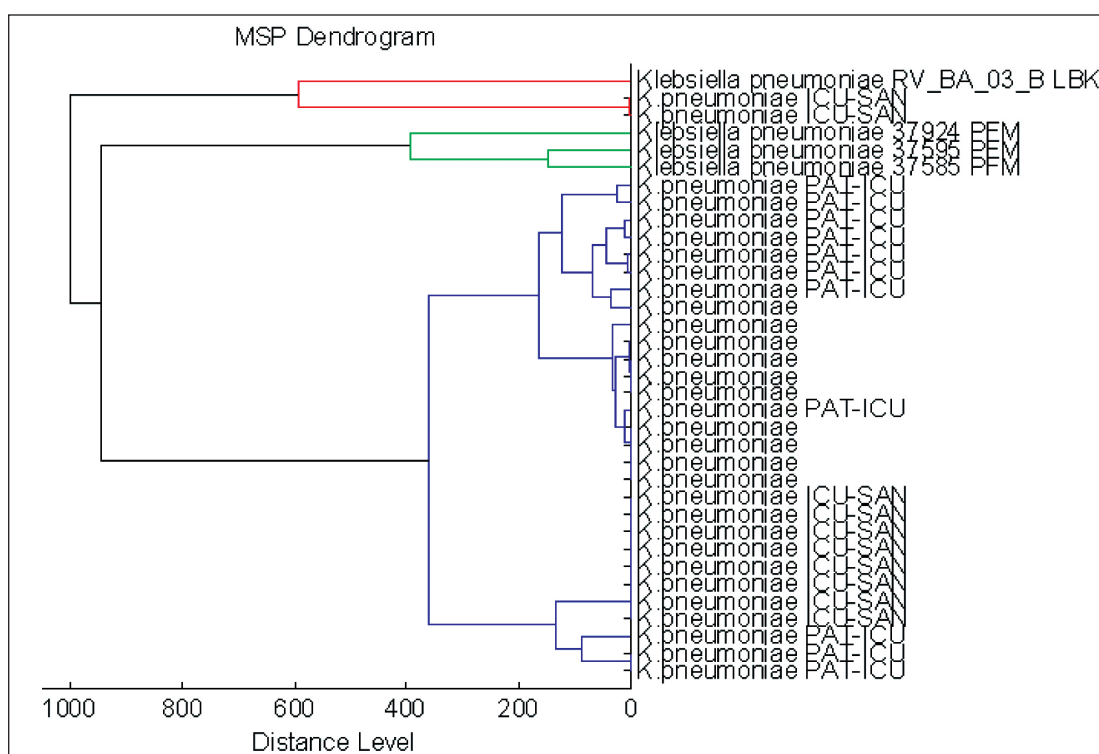


Рис. 3. MSP-дендрограмма *K. pneumoniae*

микроорганизмов обладала множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью (табл. 2–4). Данные, представленные в таблицах, иллюстрируют принадлежность выделенных возбудителей к группе экстремально резистентных (чрезвычайно устойчивых) бактерий (XDR), которые являются эпидемиологически значимыми из-за их устойчивости хотя бы к одному антибиотику во всех классах антимикробных препаратов, кроме 1–2 классов, или же к одному или нескольким ключевым противомикробным агентам.

С целью установления нозокомиальной природы возбудителей была проведена оценка филогенетического родства штаммов, циркулирующих в клинике, и этиологических агентов инфекционных осложнений онкологических больных, в частности, построены и проанализированы дендрограммы некоторых видов «проблемных» микроорганизмов на масс-спектрометре Maldi Tof (Bruker). В результате

была построена MSP-дендрограмма 35 штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в 2016 г. из патологических материалов больных и объектов внешней среды, подлежащих санитарному контролю (рис. 3). На дендрограмме имеется три отдельных масс-спектрометрических пика – красный, зеленый и синий. В красный вошли 2 штамма, полученных по результатам санитарных анализов. Эти штаммы родственны библиотечному RV_BA_03_BLBK. Три штамма зеленого пика соответствуют библиотечным штаммам, внесенным в библиотеку спектров масс-спектрометра (Bruker). Самым многочисленным оказался синий пик, который состоит из двух клонов. Согласно дендрограмме, клоны штаммов *K. pneumoniae* санитарных анализов и клинических изолятов объединяются в единый кластер, что говорит об их генетическом родстве. Отсутствие в кластере библиотечного штамма указывает на то, что это микроорганизмы,

Таблица 2

Устойчивость *A. baumannii* (n=93) к различным антибактериальным препаратам

Название антибиотика	Количество
Ампициллин/сульбактам	68 (74,1 %)
Пиперациллин/тазобактам	90 (97,1 %)
Цефтазидим	41 (44,0 %)
Цефтриаксон	69 (73,8 %)
Цефепим	91 (98,1 %)
Имипенем/циластатин	93 (100 %)
Меропенем	84 (90,0 %)
Ципрофлоксацин	86 (92,1 %)
Амикацин	84 (90,8 %)
Триметоприм/сульфаметоксозол	60 (64,5 %)

Таблица 3

Устойчивость *P. aeruginosa* (n=44) к различным антибактериальным препаратам

Название антибиотика	Количество
Пиперациллин/тазобактам	5 (11,9 %)
Цефтазидим	15 (32,9 %)
Цефепим	15 (32,9 %)
Имипенем	20 (47,5 %)
Меропенем	19 (43,8 %)
Ципрофлоксацин	18 (42,8 %)
Амикацин	11 (25,3 %)

Таблица 4

Устойчивость *K. pneumoniae* (n=67) к различным антибактериальным препаратам

Название антибиотика	Количество
Ампициллин/сульбактам	60 (90,3 %)
Пиперациллин/тазобактам	58 (87,0 %)
Цефтазидим	55 (83,1 %)
Цефтриаксон	67 (100,0 %)
Цефепим	57 (83,8 %)
Имипенем	54 (80,7 %)
Меропенем	58 (86,8 %)
Эртапенем	67 (100,0 %)
Амикацин	15 (22,4 %)
Ципрофлоксацин	59 (87,5 %)
Триметоприм/сульфаметоксозол	58 (86,6 %)

появившиеся в результате селекции в условиях данной онкологической клиники. Требуется внесение их спектров в базу масс-спектрометра как новых библиотечных штаммов.

Заключение

Инфекционные осложнения у больных развиваются на различных этапах противоопухолевого лечения. Как правило, такого рода осложнения вызваны резистентными бактериальными микроорганизмами. Материалы настоящего исследования показали, что инфекционные осложнения наиболее часто развиваются в послеоперационном периоде – 75,1 % ($p < 0,02$). У пациентов, получающих химио- и лучевую терапию, инфекции выявлены в 17,9 и 7,0 % случаев соответственно. В целом этиологическими агентами инфекционных осложнений явились бактерии группы ESKAPE. Более чем в

40 % случаев причиной инфекции становился *A. baumannii*, примерно в 30 % – *K. pneumoniae*, около 20 % – *P. aeruginosa*. В среднем две трети штаммов бактерий, выделяемых при инфекционных осложнениях пациентов онкологической клиники, были нозокомиальной природы, остальная часть – так называемые «дикие» штаммы, обнаружение которых указывает на эндогенное или внебольничное инфицирование. Большинство госпитальных штаммов возбудителей обладали множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью. В настоящее время существует серьезная проблема нарастающей устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам, что приводит к формированию госпитальных штаммов бактерий, которые могут являться причиной инфекционных осложнений на различных этапах противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO. Cancer [Internet]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (cited: 01.05.2019).
2. UN News [Internet]. URL: <https://news.un.org> (cited: 01.05.2019).
3. Arruebo M., Vilaboa N., Sáez-Gutierrez B., Lambea J., Tres A., Valadares M., González-Fernández A. Assessment of the evolution of cancer treatment therapies. *Cancers* (Basel). 2011 Aug 12; 3(3): 3279–330. doi: 10.3390/cancers3033279.
4. Гольденшлюгер Н.И. Оперативное лечение рака: эффективность, методы и подходы, локализации [Интернет]. URL: <http://onkolib.ru/lechenie-raka/operaciya> (дата обращения: 01.05.2019). [Goldenshlyuger N.I. Surgical treatment of cancer: efficacy, methods and approaches, localization [Internet]. URL: <http://onkolib.ru/lechenie-raka/operaciya> (cited: 05.01.2019). (in Russian)].
5. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Смолянская А.З. Инфекционные осложнения в онкологической клинике. Практическая онкология. 2001; 1(5): 18–20. [Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Smolyanskaya A.Z. Infectious complications in the oncological clinic. *Practical Oncology*. 2001; 1(5): 18–20. (in Russian)].
6. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Шильникова И.И., Варлан Г.В., Терещенко И.В. Послеоперационные инфекции у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2016; 4(21) спецвыпуск 1: 48–53. [Petukhova I.N., Dmitrieva N.V., Bagirova N.S., Grigorievskaya Z.V., Shilnikova I.I., Varlan G.V., Tereshchenko I.V. Postoperative infections in cancer patients. *Malignant tumors*. 2016; 4 (21). Suppl. 1: 48–53. (in Russian)].
7. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000; 2(1): 16–30. [Kozlov R.S. Nosocomial infections: epidemiology, pathogenesis, prevention, control. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2000; 2 (1): 16–30. (in Russian)].
8. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Дьякова С.А., Терещенко И.В., Соколова Е.Н. Распространенность нозокомиальных микроорганизмов в онкологической клинике. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 9: 109–110. [Интернет]. URL: <https://rucont.ru/efd/487133>. [Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Grigorievskaya Z.V., Dyakova S.A., Tereshchenko I.V., Sokolova E.N. Prevalence of nosocomial microorganisms in the oncological clinic. *Russian Clinical laboratory diagnosis*. 2016; 9: 109–110. [Internet] URL: <https://rucont.ru/efd/487133> (in Russian)].

rova N.C., Grigorievskaya Z.V., Dyakova S.A., Tereshchenko I.V., Sokolova E.N. Prevalence of nosocomial microorganisms in the oncological clinic. *Russian Clinical laboratory diagnosis*. 2016; 9: 109–110. [Internet] URL: <https://rucont.ru/efd/487133> (in Russian)].

9. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Шильникова И.И., Терещенко И.В., Григорьевский Е.Д., Дмитриева Н.В. Нозокомиальные инфекции у онкологических больных: проблема нарастающей резистентности грамотрицательных микроорганизмов. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 91–97. [Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Shilnikova I.I., Tereshchenko I.V., Grigorievsky E.D., Dmitrieva N.V. Nosocomial infections in cancer patients: problem of gram-negative bacterial resistance. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16(1): 91–97. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-91-97.

10. Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Петухова И.Н., Терещенко И.В., Шильникова И.И., Кулага Е.В., Калинин Т.А. Инфекции, вызванные мульти- и панрезистентными микроорганизмами в онкологической клинике. Медицинский алфавит. 2016; 3(19): 48–49. [Dmitrieva N.V., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Petukhova I.N., Tereshchenko I.V., Shil'nikova I.I., Kulaga E.V., Kalinchuk T.A. Infections caused by multi- and pan-resistant microorganisms in an oncology clinic. *Medical alphabet*. 2016; 3(19): 48–49. (in Russian)].

11. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016 [Internet]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2016> (cited 01.05.2019).

12. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization. Geneva, 2001. [Internet]. URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf. (cited 01.05.2019).

13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. [Internet]. URL: <http://www.whocc.no/atcddd/>. (cited 01.05.2019).

14. Гельфонд В.М. Инфекционные осложнения у онкологических больных. Практическая онкология. 2009; 10(3): 141–146. [Gelfond V.M. Infectious complications in cancer patients. *Practical oncology*. 2009; 10 (3): 141–146. (in Russian)].

Поступила/Received 17.01.19
Принята в печать/Accepted 1.03.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Агинова Виктория Викторовна, преподаватель профессионального модуля «Проведение лабораторных микробиологических и иммунологических исследований» ГБПОУ ДЗ г. Москвы «Медицинский колледж № 1»; соискатель ученой степени кандидата биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 4727-2018. AuthorID (РИНЦ): 243733. Author ID (Scopus): 56338598600.

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1265-2875. AuthorID (РИНЦ): 710090. Author ID (Scopus): 6701329760.

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4416-5191. AuthorID (РИНЦ): 710236. Author ID (Scopus): 57200538935.

Багирова Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1991-2017. AuthorID (РИНЦ): 266234. Author ID (Scopus): 6603332319.

Терещенко Инна Васильевна, научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3185-9586. AuthorID (РИНЦ): 929834. Author ID (Scopus): 57193277015.

Дьякова Светлана Андреевна, врач-микробиолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Калинчук Татьяна Алексеевна, врач-микробиолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Дмитриева Анна Игоревна, технолог-лаборант лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Винникова Валерия Дмитриевна, студент, лечебный факультет, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России» (г. Москва, Россия).

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Viktoria V. Aginova, Lecturer, Medical college № 1; Postgraduate, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Natalia V. Dmitrieva, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. Author ID (Scopus): 56338598600.

Irina N. Petukhova, MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-код: 1265-2875. Author ID (РИНЦ): 710090. Author ID (SCOPUS): 6701329760.

Zlata V. Grigorievskaya, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57200538935.

Natalia S. Bagirova, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6603332319.

Inna V. Tereshchenko, Research fellow, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin National Cancer Research Center (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57193277015.

Svetlana A. Dyakova, Microbiologist, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Anna I. Dmitrieva, Laboratory Assistant, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Tatiana A. Kalinchuk, Microbiologist, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Valeria D. Vinnikova, Student, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-50-58

УДК: 616-006.61-092.18

Для цитирования: Бондарь Л.Н., Таширева Л.А., Савенкова О.В., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М. Роль интратуморальных дендритных клеток в прогрессировании плоскоклеточных карцином. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 50–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-50-58.

For citation: Bondar L.N., Tashireva L.A., Savenkova O.V., Choyznzonov E.L., Perelmuter V.M. The role of intra-tumoral dendritic cells in the progression of squamous cell carcinomas. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 50–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-50-58.

РОЛЬ ИНТРАТУМОРАЛЬНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ

Л.Н. Бондарь¹, Л.А. Таширева¹, О.В. Савенкова¹,
Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, В.М. Перельмутер¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: bondaroncology@mail.ru¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Томск, Россия²
Россия, г. Томск, 634050, Московский тракт, 2. E-mail: bondaroncology@mail.ru²

Аннотация

Цель исследования – обобщить данные о роли опухоль-ассоциированных дендритных клеток (ДК) в формировании микроокружения плоскоклеточных карцином, их участии в развитии иммуновоспалительных реакций в строме опухоли и связи с различными формами прогрессирования опухолевой болезни. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в международных системах PubMed, Google Scholar, Elibrary с января 2000 г. по декабрь 2017 г. В обзор включены 79 публикаций по исследуемой теме. **Результаты.** В обзоре дана основная характеристика разных типов ДК, включая клетки Лангерганса (КЛ). Описаны различные современные методы идентификации данных клеток. Проанализирована информация о ДК в плоскоклеточных карциномах различных локализаций, о влиянии опухоли на функции ДК, о связи количества ДК и их функциональных характеристик с инвазивными и метастатическими потенциями опухоли, безрецидивной, безметастатической и общей выживаемостью. Проанализирована информация о связи ДК в плоскоклеточных карциномах различных локализаций с эффективностью химиотерапии, лучевой терапии и химиолучевой терапии. Проанализирована связь между количественными и качественными характеристиками ДК и особенностями развития иммуновоспалительных реакций в микроокружении опухоли. **Заключение.** Методики выявления ДК разнообразны, однако чувствительность каждой из них, как и сопоставление разных методов оценки количества и функциональных характеристик ДК, плохо изучены. Практически отсутствуют данные о связи длины отростков ДК с параметрами инвазивности и метастатической потенции опухоли, безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости. Представлены результаты, свидетельствующие об имеющейся связи количества ДК с проявлениями опухолевого прогрессирования, однако эти данные противоречивы. Данных относительно связи функционального состояния и количества ДК с гематогенным метастазированием плоскоклеточных карцином в исследованной литературе практически нет. Недостаточно изучена и связь опухоль-ассоциированных ДК с типами иммуновоспалительных реакций в строме опухолей.

Ключевые слова: интратуморальные дендритные клетки, клетки Лангерганса, плоскоклеточный рак, прогрессирование, полость рта, лимфогенное метастазирование, инфильтрация опухоли.

THE ROLE OF INTRATUMORAL DENDRITIC CELLS IN THE PROGRESSION OF SQUAMOUS CELL CARCINOMAS

L.N. Bondar¹, L.A. Tashireva¹, O.V. Savenkova¹,
E.L. Choyznzonov^{1,2}, V.M. Perelmutter¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: bondaroncology@mail.ru¹
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²
2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: bondaroncology@mail.ru²

Abstract

The aim of the study was to summarize data on the role of tumor-associated dendritic cells (DC) in the formation of squamous cell carcinoma microenvironment, their participation in the development of immune inflammatory responses in the tumor stroma and relation to tumor progression. **Material and Methods.** We analyzed 79 publications available from Pubmed, Google Scholar, Elibrary databases from January 2000 to December 2017. **Results.** The characteristics of different types of DC, including Langerhans cells (CR), were presented. The different methods of DC identification were described. The information on the presence of DC in squamous cell carcinomas was analyzed. The influence of the tumor on DCs, as well as the relationship between the number and functional characteristics of DCs and invasive/metastatic tumor potentialities was described. The prognostic value of DCs and their effect on disease-free, metastasis-free and overall survival rates were analyzed. The data on the association between DCs and the response to chemoradiotherapy were presented. The analysis of the relationship between the DC characteristics and the development of immuno-inflammatory responses in the tumor microenvironment was carried out. **Conclusion.** The methodological approaches to the detection of DCs are variable, but the sensitivity of each method, as well as the comparison of different methods for estimating the number and functional characteristics of DCs, have been little studied. There is no data on the relationship between the length of DC dendrites and the parameters of invasive/metastatic tumor potentialities, disease-free, metastasis-free and overall survival rates. Numerous studies indicate the association between the number of DCs and the tumor progression, however these data are contradictory. There is no data about the relationship between the number of DCs and hematogenous metastasis of squamous cell carcinomas. The association of tumor-associated DC with the types of immunoinflammatory responses in the tumor microenvironment has been insufficiently studied.

Key words: intratumoral dendritic cells, Langerhans cells, squamous cell carcinoma, tumor progression, lymphogenous metastasis, tumor infiltration.

Дендритные клетки (ДК) – гетерогенная популяция антиген-презентирующих клеток, имеющих костномозговое происхождение из плюрипотентной стволовой клетки, которая дифференцируется в миелоидную и лимфоидную клетки-предшественники. Из миелоидной клетки-предшественницы в дальнейшем развиваются моноциты/макрофаги, клетки Лангерганса (КЛ), интерстициальные ДК, ДК герминальных центров, ДК периферической крови. Из лимфоидной клетки-предшественницы развиваются тимические ДК, интердигетирующие ДК и плазматоцитоподобные ДК. Дифференцировка на разные субтипы происходит в зависимости от особенностей микроокружения [1–4]. В определенных условиях ДК могут дифференцироваться из моноцитов [5–6].

Клетки Лангерганса

Клетки Лангерганса – отростчатые клетки, одна из разновидностей ДК, которые располагаются в плоском эпителии слизистых и эпидермисе человека. Они впервые описаны Р. Лангергансом в 1868 г.

и тогда были ошибочно приняты за нервные клетки в эпителии. Более чем через сто лет было доказано, что КЛ являются субтипом ДК [7, 8]. В 1979 г. было показано, что КЛ появляются в эпидермисе на 7-й нед гестации. На этой стадии отростки у них реже и короче, чем на более поздних стадиях развития плода [2, 3, 9]. Обычно КЛ располагаются в супрабазальном слое эпидермиса и многослойного плоского эпителия ротовой полости. КЛ представлены телом, расположенным в шиповатом слое, и отростками, которые могут продолжаться до рогового слоя [10]. Они составляют около 3 % популяции клеток в эпидермисе. Однако различные исследования показали, что количество КЛ может варьировать в зависимости от возраста и области расположения эпидермиса [11]. В нормальном многослойном плоском эпителии кожи и слизистых с учетом морфологии КЛ разделяют на 2 типа. Тип 1 – КЛ пирамидальной формы, которые расположены в супрабазальном слое эпителия. У данного типа КЛ в цитоплазме выявляется большое количество гранул Birbeck и

имеются длинные отростки. Тип 2 – КЛ сферической формы, расположенные в базальном слое, с малым количеством гранул Birbeck в цитоплазме и короткими отростками [9, 12].

Основными поверхностными антигенами, позволяющими легко идентифицировать КЛ, являются: (1) CD1a антиген; (2) белок S-100; (3) Birbeck granule-associated antigen, выявляемый mAbLag. Наиболее часто для выявления КЛ используется S-100, однако возможности данного метода существенно снижаются из-за наличия в слизистой полости рта клеток, проявляющих также иммунореактивность на S-100, это меланоциты и шванновские клетки [9]. Наиболее оптимальным маркером, выявляющим КЛ, является CD1a, поскольку имеет высокую плотность экспрессии на поверхности и в цитоплазме клетки, что позволяет надежно идентифицировать КЛ, в том числе и незрелые [13, 14]. Экспрессия CD1a в КЛ определяется начиная с шестидесятого дня гестации [2, 9].

Основной функцией КЛ является распознавание, процессирование и представление антигена наивным Т-лимфоцитам в регионарных лимфатических узлах [12, 15, 17]. В тканях КЛ существуют преимущественно в незрелом виде. Они способны располагать свои отростки через плотные контакты между эпителиальными клетками и захватывать антиген путем эндоцитоза, макропиноцитоза и фагоцитоза. Распознавание антигена КЛ осуществляют с помощью паттерн-распознающих рецепторов, в частности толл-подобных рецепторов (toll-like рецепторы, TLR). После захвата антигена происходят созревание КЛ и одновременная миграция из тканей в лимфатические узлы под действием хемокинов, таких как CCL19 и CCL21. Особенности зрелой КЛ являются прекращение захвата антигенов и появление большого количества коstimуляторных молекул CD80 и CD86, а также хемокинового рецептора CCR7. Кроме того, КЛ начинают секретировать провоспалительные цитокины, например TNF-а и IL-12. После миграции в подкапсульный синус лимфоузла КЛ перемещаются в Т-клеточные зоны. Здесь они презентруют антиген Т-лимфоцитам. Так осуществляется связь между врожденным и приобретенным иммунитетом. КЛ принимают участие в формировании разных вариантов адаптивного иммунного ответа: в зависимости от того, в каком микроокружении и какие паттерн-распознающие рецепторы участвовали в захвате антигена, меняется функция КЛ. КЛ могут изменять профиль секретируемых молекул – цитокинов и тем самым влиять на дифференцировку Т-хелперов по пути Th1, Th2, Th17, Th9 или Th22 [18–22].

ДК в плоскоклеточных карциномах

Немало исследований посвящено изучению изменения количества ДК в процессе формирования опухоли, начиная от нормальной слизистой, при

наличии дисплазии и развившейся плоскоклеточной карциномы (ПМК). Достаточно разноречивы данные о количестве КЛ в ПМК по сравнению с нормальной слизистой. В исследованиях A. Maloth (2015) и N.L. Costa (2016) было показано значимое увеличение количества CD1a⁺ и S100⁺ КЛ в сравнении с нормальной слизистой полости рта [23, 24]. Противоположные данные были получены в исследованиях M.R. Shurin et al. [26], T.J. Lasisi et al. [1], J. Upadhyay et al. [13], которые показали, что количество CD1a⁺ КЛ в ПМК ротовой полости ниже по сравнению с нормальной слизистой полости рта. Противоречивые данные получены при сравнении количества ДК в слизистой при наличии дисплазии и ПМК. N.N. Rao et al. показали, что количество CD1a⁺ КЛ при дисплазии слизистой и в ПМК ротовой полости было одинаковым [27]. Однако по мнению S.V. Rani et al. [9], при ПМК полости рта отмечается значительное увеличение количества КЛ в сравнении с дисплазией. В плоскоклеточных карциномах полости рта наблюдают разную степень инфильтрации дендритными клетками: в 20 % случаев – низкую степень (<10 на поле зрения), в 42 % – умеренную (10–20 на поле зрения), в 37 % – высокую (>20 на поле зрения) [25]. Более однозначными являются данные о связи количества ДК и степени дифференцировки опухоли. В большинстве исследований показано, что наибольшее количество КЛ отмечалось в высокодифференцированных опухолях, наименьшее – в низкодифференцированных новообразованиях [24, 27, 28]. Лишь в исследовании T.J. Lasisi et al. [1] обнаружена обратная зависимость – количество CD1a⁺ КЛ в высокодифференцированных ПМК ротовой полости было ниже, чем в низкодифференцированных.

Связь количества ДК с прогрессированием ПМК

Связь лимфогенного метастазирования с внутриопухолевой инфильтрацией ДК

Изучению прогрессирования опухолевого процесса уделяется большое внимание. Одним из важных критериев является лимфогенное метастазирование как одно из ранних проявлений агрессивности опухолевого процесса. Возможность достоверно предсказать наличие лимфогенных метастазов может позволить выполнять избирательную лимфодиссекцию. В литературе представлены достаточно противоречивые данные о связи ДК, инфильтрирующих опухоль, с лимфогенным метастазированием. Часть авторов отмечают отрицательную зависимость между степенью инфильтрации ДК опухоли и наличием метастазов в лимфоузлах. K. Kikuchi et al. [29] при ПМК полости рта показали, что число S100⁺ и CD1a⁺ ДК были меньше в случаях с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах (РЛУ), чем без их метастатического поражения.

Инфильтрация ПКК полости рта дендритными клетками ассоциирована с уменьшением лимфогенного метастазирования [25]. Выявлено, что при ПКК гортани низкая степень инфильтрации S-100⁺ ДК ассоциирована с агрессивным течением опухоли и наличием метастазов в РЛУ, тогда как высокая степень инфильтрации S-100⁺ ДК связана с уменьшением количества метастазов в шейные лимфоузлы, увеличением общей выживаемости, уменьшением местных рецидивов [30]. Противоположные результаты были получены D.E. Diaconescu et al. [28], выявлено, что при ПКК гортани степень инфильтрации S100⁺ ДК стромы опухоли у пациентов с наличием метастазов в лимфоузлы была выше, чем у пациентов без метастазов в лимфоузлы. Имеются немногочисленные работы, в которых не выявлено связи количества ДК в опухоли с лимфогенным метастазированием. По данным M. Ikeguchi et al. [31], при ПКК пищевода, и F. Esteban [32], при ПКК гортани, не выявлено статистической связи между количеством S-100⁺ и CD1a⁺ ДК и клинико-патологическими характеристиками опухоли. Прогностическое значение при ПКК имеет не только количество ДК в опухолевой ткани, но и в прилежащих тканях, а также в РЛУ. Показано, что при ПКК ротовой полости количество S100⁺ и CD1a⁺ ДК в тканях, прилегающих к первичной опухоли, было больше при отсутствии метастазов в РЛУ, чем при метастатическом поражении РЛУ [29].

Связь инфильтрации опухоли ДК с гематогенным метастазированием

Анализ литературы о связи инфильтрации опухоли дендритными клетками с отдаленным метастазированием при ПКК области головы и шеи показал отсутствие подобной информации. По данным S. Schröder et al. [33], высокая плотность S100⁺ ДК в карциномах щитовидной железы находилась в обратной зависимости с наличием отдаленных метастазов и риском рецидивов. В 1999 г. P. Lissonei et al. на выборке из 40 пациентов с солидными опухолями показали, что низкий процент зрелых и незрелых ДК в циркулирующей крови был связан с наличием отдаленных метастазов [34].

Связь инфильтрации опухоли ДК с выживаемостью

Многочисленные исследования показывают, что присутствие ДК в опухоли связано с лучшим прогнозом, значительным увеличением общей выживаемости как безрецидивной, так и безметастатической. В ряде работ установлено, что высокий уровень инфильтрации плоскоклеточной карциномы полости рта S-100⁺ ДК является положительным прогностическим параметром общей выживаемости, выживаемости, свободной от болезни и времени развития рецидивов [25, 26]. Y. Ma et al. выявили, что малое количество S100⁺ ДК, инфильтрирующих ПКК, было более значимым маркером худшего прогноза, чем

поражение лимфоузлов или стадия заболевания [35]. M. Ikeguchi et al. [31] и W. Yang et al. [36] показали, что при плоскоклеточной карциноме пищевода выживаемость у пациентов с высоким уровнем инфильтрации S-100⁺ ДК опухолевых структур была выше, чем у больных с низким уровнем данного показателя. W.K. Chen et al. [37] продемонстрировали, что 5-летняя выживаемость у больных плоскоклеточной карциномой глотки была выше при высоких значениях инфильтрации S100⁺ ДК в перитуморальных тканях. K. Kikuchi et al. [38] обнаружили зависимость прогноза от степени инфильтрации первичной опухоли ДК в различных неоплазиях, таких как карциномы ротовой полости, гортани, пищевода, легкого, шейки матки. Показано, что чем больше КЛ в прилежащих к опухоли тканях, тем лучше прогноз. Низкий уровень инфильтрации ПКК полости рта S100⁺ ДК является независимым прогностическим параметром плохой общей и безрецидивной выживаемости [35]. R.K. O'Donnell et al. [39] при изучении распределения зрелых и незрелых ДК, а также плазмоцитоидных ДК в плоскоклеточных карциномах полости рта у пациентов без признаков отдаленного метастазирования показали, что в первичной опухоли преимущественно определялись незрелые ДК, экспрессирующие CD207/лангерин. Зрелые DC-LAMP⁺ ДК в пределах опухолевых структур были редки. Наличие инфильтрации плазмоцитоидными ДК, экспрессирующими CD123, было связано с худшим прогнозом. Таким образом, был сделан вывод, что созревание ДК связано с худшим прогнозом. Ряд авторов не обнаружили зависимости между степенью инфильтрации опухоли ДК и выживаемостью. F. Esteban et al. [32] и M. Karakök et al. [40] продемонстрировали, что отсутствует зависимость между количеством S-100⁺ ДК в ПКК гортани и локализацией опухоли, степенью дифференцировки, стадией и выживаемостью.

Влияние химиотерапии на функциональное состояние ДК

Имеются данные о том, что препараты платины могут через воздействие на ДК как способствовать, так и препятствовать росту опухоли. По данным W.S. Kim et al. [41], TLR-агонисты при терапии цисплатином, воздействуя на ДК, усиливают продукцию IL-10 и индуцируют образование толерогенных ДК, изменяющих дифференцировку Th0 в направлении Th2 и Tr1 лимфоцитов. Подобное изменение типа иммуногенеза может способствовать уклонению опухолевых клеток от иммунной системы. В противоположность этому S. Di Blasio et al. [42] показали, что терапия препаратами платины приводит к индукции «иммуногенной клеточной смерти» посредством воздействия кальретикулина и HSP70, а также секреции ATP and HMGB1. Наряду с этим препараты платины ускоряют созревание

миелоидных и плазмцитоподобных ДК и усиливают фагоцитоз фрагментов опухолевых клеток.

Механизмы влияния опухоли на состояние ДК

В большинстве ситуаций иммунная система не способна эффективно уничтожать клетки опухоли. Одной из вероятных причин может являться дисфункция дендритных клеток *in situ*. Большинство авторов показывают, что в опухоли IL-12 вызывает супрессию эндоцитарной активности ДК, нарушение антиген-презентирующей способности и подвижности [43–48].

Ингибирование созревания ДК

Способность дендритных клеток инициировать иммунный ответ напрямую зависит от степени их созревания. Только зрелые ДК имеют полноценный набор костимулирующих молекул, позволяющих представить антиген. Опухолевые клетки могут создавать условия, в которых созревание ДК не происходит. Так, в микроокружении опухоли концентрация цитокинов, способствующих созреванию и функционированию дендритных клеток, таких как GM-CSF, IL-4, IL-12 и IFN- γ , снижена, в то время как концентрация цитокинов, подавляющих созревание ДК, таких как IL-6, IL-10, PGE2, VEGF и TGF- β , повышена [49–51].

Активация толерогенных свойств ДК

Подавление созревания ДК приводит к тому, что в опухоли накапливаются незрелые ДК, обладающие толерогенными свойствами, а именно способностью индуцировать Т-клеточную анегию, промотировать толерантность к аллоантигенам и стимулировать генерацию Т-регуляторных лимфоцитов, секретирующих IL-10 и TGF- β [52–54]. Описанные свойства, реализуемые в опухоли, могут способствовать подавлению иммунного ответа. В случаях, когда ингибирование созревания и инициация апоптоза ДК в опухоли не были успешными, злокачественные клетки могут продуцировать факторы, переключающие функции зрелых ДК с иммуногенной на толерогенную. В 1997 г. Enk et al. [55] описали подобную ситуацию для меланомы. Позднее D.H. Munn et al. [56] и A.L. Mellor et al. [57] выявили, что ДК под влиянием IFN- γ приобретали фенотип зрелых клеток и проявляли толерогенные свойства за счет экспрессии indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO). Блокирование IDO с помощью специфического ингибитора 1-methyl tryptophan (1-MT) приводило к проявлению зрелыми ДК свойств эффективной антиген-представляющей клетки [56, 57]. Опухоль способна создавать для себя благоприятное иммуносупрессивное микроокружение. A. Cuncha et al. [58] при изучении ДК как компонента опухолевой инфильтрации выявили, что для опухолевого микроокружения характерно присутствие ангиогенез-стимулирующих плазмцитоподобных дендритных клеток. Хорошо известно, что плазмцитоподобные

ДК обладают выраженными иммуносупрессивными и толерогенными свойствами, блокируя пролиферацию наивных и специфических к антигену CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. В то же время они участвуют в дифференцировке Treg-лимфоцитов [59–61]. Зрелые ДК, секретирующие IL-10, могут индуцировать толерантность CD4⁺ Т-клеток после контакта с антигеном и способствовать дифференцировке Treg [62–65]. Эти данные свидетельствуют о пластичности ДК, которые в зависимости от сигналов могут приобретать толерогенный или иммуногенный фенотипы [66].

Инициация апоптоза ДК

Опухоль может инициировать апоптоз зрелых ДК, снижая их число, что также нарушает нормальный иммуногенез. В частности, мультифункциональный цитокин опухолевых клеток HMGB1 усиливает как рост опухолевых клеток, их инвазию и ангиогенез в карциноме, так и апоптоз макрофагов и ДК. Показано, что обработка ДК цитокином HMGB1 приводит к появлению признаков апоптоза [67]. По данным ряда авторов, некоторые факторы опухолевого происхождения (ганглиозиды GM3 и GD3, нейропептиды, NO и др.) усиливают спонтанный апоптоз КЛ [26, 68–71].

Связь ДК с воспалительной инфильтрацией опухоли

Инфильтрация опухоли ДК связана с характером и выраженностью воспалительной инфильтрации в микроокружении. Показано, что слабо выраженная инфильтрация опухоли при немелкоклеточном раке легкого зрелыми ДК сопровождалась снижением плотности CD4⁺ и T-bet⁺Th1 лимфоцитов [72]. При раке гортани количество КЛ коррелировало с лимфоидной инфильтрацией [73]. При этом количество КЛ при ПКК гортани было выше при более выраженной инфильтрации опухоли лимфоцитами, в особенности цитотоксическими Т-лимфоцитами [32]. В некоторых исследованиях не обнаружено значимой корреляции между S100⁺ ДК и перитуморальной воспалительной инфильтрацией при плоскоклеточной карциноме гортани [28]. Выраженность воспалительной реакции, ассоциированной с ДК, имеет прогностическую значимость. Высокая плотность CD3, CD8, CD57 и S100 экспрессирующих клеток в строме плоскоклеточной карциномы гортани является благоприятным фактором [74]. У больных раком гортани с выраженной или умеренной плотностью КЛ выживаемость была выше. Таким образом, выраженная или умеренная плотность КЛ и заметная лимфоидная инфильтрация являются прогностическими признаками благоприятного прогноза [73].

По мнению M. Brandwein-Gensler et al. [75], воспалительную инфильтрацию стромы плоскоклеточного рака полости рта можно разделить на три группы: к первой относятся случаи с густой, преимущественно лимфоцитарной инфильтра-

цией, ко второй – с очаговой лимфоидной инфильтрацией, к третьей – со слабой лимфоидной инфильтрацией без формирования скоплений. Авторами показана связь между очаговой и слабой воспалительной инфильтрацией и высоким риском местных рецидивов и смерти, т.е. обратная зависимость между степенью воспалительной инфильтрации и неблагоприятным исходом заболевания. Однако решающим фактором для течения опухолевого процесса в данной ситуации может быть тип иммуновоспалительной реакции (ИВР), формируемой в строме. Показано, что ИВР Th1 типа обладают скорее противоопухолевыми эффектами, в то время как реакции Th2 типа неблагоприятны, поскольку способствуют прогрессированию злокачественных опухолей [76]. Известно, что плазмцитоподобные ДК (ДК 2 типа) индуцируют Th2 тип иммунного ответа, в то время как зрелые миелоидные ДК (ДК 1 типа) запускают Th1 тип иммунного ответа [77, 78]. Зрелые миелоидные ДК считаются мощными инициаторами специфического иммуногенеза к антигенам, ассоциированным с опухолью [79]. Вследствие того, что дендритные клетки в ткани способны поляризовать иммунный ответ, могут существовать ситуации, когда инициированный дендритными клетками иммунный ответ не только неэффективно борется с опухолью, а, напротив, потенцирует ее прогрессирование. Этим, на наш взгляд, можно объяснить противоречивые данные относительно прогностической значимости ДК.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lasisi T.J., Oluwasola A.O., Lasisi O.A., Akang E.E. Association between langerhans cells population and histological grade of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2013 Sep; 17(3): 329–33. doi: 10.4103/0973-029X.125177.
2. Jaitley S., Saraswathi T. Pathophysiology of Langerhans cells. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012 May; 16(2): 239–44. doi: 10.4103/0973-029X.99077.
3. Cutler C.W., Jotwani R. Dendritic cells at the oral mucosal interface. *J Dent Res.* 2006; 85: 678–89. doi: 10.1177/154405910608500801.
4. Ma Y., Shurin G.V., Gutkin D.W., Shurin M.R. Tumor associated regulatory dendritic cells. *Semin Cancer Biol.* 2012 Aug; 22(4): 298–306. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.02.010.
5. Steinman R.M. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol.* 1991; 9: 271–96. doi: 10.1146/annurev.19.09.040191.001415.
6. Ginhoux F., Tacke F., Angeli V., Bogunovic M., Loubreau M., Dai X.-M., Stanley E.R., Randolph G.J., Merad M. Langerhans cells arise from monocytes in vivo. *Nature Immunology* 2006; 7: 265–273. doi: 10.1038/ni1307.
7. Schuler G., Steinman R.M. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *J Exp Med* 1985; 161: 526–546. doi: 10.1084/jem.161.3.526.
8. Stoitzner P. The Langerhans cell controversy: are they immunostimulatory or immunoregulatory cells of the skin immune system? *Immunol Cell Biol.* 2010 May-Jun; 88(4): 348–50. doi: 10.1038/icb.2010.46.
9. Rani S.V., Aravindha B., Leena S., Balachander N., Malathi L.K., Masthan M.K. Role of abnormal Langerhans cells in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma: A pilot study. *J Nat Sci Biol Med.* 2015 Aug; 6(Suppl 1): S128–33. doi: 10.4103/0976-9668.166120.
10. de Witte L., Nabatov A., Pion M., Fluitsma D., de Jong M.A., de Gruijl T., Piguet V., van Kooyk Y., Geijtenbeek T.B. Langerin is a natural barrier to HIV-1 transmission by Langerhans cells. *Nature Med.* 2007; 13(3): 367–71. doi: 10.1038/nm1541.
11. Ten Kate A.R. Oral Histology. Development, structure and Function. 5th edition. Missouri: Mosby Year Book Inc, 1996. 497.
12. Lombardi T., Hauser C., Budtz-Jørgensen E. Langerhans cells: structure, function and role in oral pathological conditions. *J Oral Pathol Med.* 1993 May; 22(5): 193–202.
13. Upadhyay J., Upadhyay R.B., Agrawal P., Jaitley S., Shekhar R. Langerhans cells and their role in oral mucosal diseases. *N Am J Med Sci.* 2013 Sep; 5(9): 505–14. doi: 10.4103/1947-2714.118923.
14. Teunissen M.B. Dynamic nature and function of epidermal Langerhans cells in vivo and in vitro: a review, with emphasis on human Langerhans cells. *Histochem J.* 1992 Oct; 24(10): 697–716.
15. Barrett A.W., Cruchley A.T., Williams D.M. Oral mucosal Langerhans' cells. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1996; 7: 36–58.
16. Chomiczewska D., Trznadel-Budźko E., Kaczorowska A., Rotsztejn H. The role of Langerhans cells in the skin immune system. *Pol Merkuri Lekarski.* 2009 Mar; 26(153): 173–7.
17. Teunissen M.B. Dynamic nature and function of epidermal Langerhans cells in vivo and in vitro: a review, with emphasis on human Langerhans cells. *Histochem J.* 1992 Oct; 24(10): 697–716.
18. Furio L., Briotet I., Journeaux A., Billard H., Péguet-Navarro J. Human Langerhans cells are more efficient than CD14(–)CD11c(+) dermal dendritic cells at priming naive CD4(+) T cells. *J Invest Dermatol.* 2010 May; 130(5): 1345–54. doi: 10.1038/jid.2009.424.
19. Kaplan D.H. In vivo function of Langerhans cells and dermal dendritic cells. *Trends Immunol.* 2010 Dec; 31(12): 446–51. doi: 10.1016/j.it.2010.08.006.
20. Hogan A.D., Burks A.W. Epidermal Langerhans' cells and their function in the skin immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995 Jul; 75(1): 5–10.
21. Lutz M.B., Schuler G. Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity? *Trends Immunol.* 2002; 23: 445–449.
22. Menges M., Rossner S., Voigtlander C., Schindler H., Kukutsch N.A., Bogdan C., Erb K., Schuler G., Lutz M.B. Repetitive injections of dendritic cells matured with tumor necrosis factor alpha induce antigen-specific protection of mice from autoimmunity. *J Exp Med.* 2002 Jan 7; 195(1): 15–21. doi: 10.1084/jem.20011341.
23. Costa N.L., Gonçalves A.S., Martins A.F., Arantes D.A., Silva T.A., Batista A.C. Characterization of dendritic cells in lip and oral cavity

Заключение

По данным литературы, количественное определение ДК в опухоли и характер воспалительной реакции в опухолевом микроокружении имеют важное прогностическое значение. Однако, несмотря на достаточно большое количество исследований, нет сравнительного анализа информативности определения дендритных клеток с использованием разных маркеров, как и оценки значимости состояния дендритных отростков. ДК в целом и КЛ в частности играют достаточно важную роль в противоопухолевом ответе. Инфильтрация опухоли ДК демонстрирует наличие связи с выраженностью иммуновоспалительных реакций в строме или отсутствие таковой. Клетки опухоли могут существенно влиять на функциональное состояние ДК, нарушая их способность представлять антиген и поляризовать Th0-лимфоциты, стимулировать появление толерогенных ДК, индуцируя апоптоз ДК. Противоречивы данные о связи между характеристиками внутриопухолевых дендритных клеток и лимфогенным метастазированием. Последнее может быть обусловлено тем, что не учитывается морфологическая гетерогенность плоскоклеточных карцином, как и функциональная гетерогенность самих ДК. Практически отсутствуют данные о связи ДК в плоскоклеточных карциномах с гематогенным метастазированием. Недостаточно известно о связи между количеством и состоянием внутриопухолевых ДК и типом иммуновоспалительных реакций в строме опухолей.

- squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2016; 45(6): 418–24. doi: 10.1111/jop.12380.
24. Maloth A., Dorankula S.P.R., Pasupula A.P., Thokala M.R., Mud-dana K., Ramavath R. A Comparative immunohistochemical analysis of Langerhans cells in oral mucosa, oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *J Clin Diagn Res*. 2015 Jul; 9(7): ZC76–9. doi: 10.7860/JCDDR/2015/14170.6235.
25. Reichert T.E., Scheuer C., Day R., Wagner W., Whiteside T.L. The number of intratumoral dendritic cells and zeta-chain expression in T cells as prognostic and survival biomarkers in patients with oral carcinoma. *Cancer*. 2001; 91: 2136–47.
26. Shurin M., Salter R. *Dendritic Cells in Cancer*. New York: Springer; 2009. 396. doi: 10.1007/978-0-387-88611-4.
27. Rao N.N., Upadhyay J., Upadhyay R.B. A comparative analysis of langerhans cell in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma using antibody CD-1a. *J Cancer Res Ther*. 2012 Oct-Dec; 8(4): 591–7. doi: 10.4103/0973-1482.106565.
28. Diaconescu D.E., Dima L., Marinescu D.M., Tănțu M.M., Rogo-zea L.M. S100-positive dendritic cells in squamous cell laryngeal cancer. *Rom J Morphol Embryol*. 2014; 55(4): 1371–5.
29. Kikuchi K., Kusama K., Taguchi K., Ishikawa F., Okamoto M., Shimada J., Sakashita H., Yamamoto Y. Dendritic cells in human squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Anticancer Res*. 2002 Mar-Apr; 22(2A): 545–57.
30. Yilmaz T., Gedikoglu G., Çelik A., Önerci M., Turan E. Prognostic significance of Langerhans cell infiltration in cancer of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Feb; 132(2): 309–16.
31. Ikeguchi M., Ikeda M., Tatebe S., Maeta M., Kaibara N. Clinical significance of dendritic cell infiltration in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. 1998 Sep-Oct; 5(5): 1185–9. doi: 10.1016/j.otohns.2004.04.018.
32. Esteban F., Ruiz-Cabello F., Gonzalez-Moles M.A., Lopez-Gonzalez M.A., Funez R., Redondo M. Clinical Significance of Langerhans Cells in Squamous Cell Carcinoma of the Larynx. *J Oncol*. 2012; 2012: 753296. doi: 10.1155/2012/753296.
33. Schröder S., Schwarz W., Rehpenning W., Löning T., Böcker W. Dendritic/Langerhans cells and prognosis in patients with papillary thyroid carcinomas. Immunocytochemical study of 106 thyroid neoplasms correlated to follow-up data. *Am J Clin Pathol*. 1988 Mar; 89(3): 295–300. doi: 10.1093/ajcp/89.3.295.
34. Lissoni P., Vigore L., Ferranti R., Bukovec R., Meregalli S., Mandala M., Barni S., Tancini G., Fumagalli L., Giani L. Circulating dendritic cells in early and advanced cancer patients: diminished percent in the metastatic disease. *J Biol. Regul. Homeost. Agents* 1999; 13: 216–219.
35. Ma Y., Shurin G.V., Peiyuan Z., Shurin M.R. Dendritic Cells in the Cancer Microenvironment. *J Cancer*. 2013; 4(1): 36–44. doi: 10.7150/jca.5046.
36. Yang W., Yu J. Immunologic Function of Dendritic Cells in Esophageal Cancer. *Dig Dis Sci*. 2008 Jul; 53(7): 1739–46. doi: 10.1007/s10620-007-0095-8.
37. Chen W.K., Chen F.J., Zeng Z.Y., Wu G.H., Guo Z.M., Wei M.W., Yang A.K., Zhang Q., He J.H., Hou J.H. Expression of S100-labeled dendritic cells in glottic squamous cell carcinoma and its correlation to prognosis. *Ai Zheng*. 2005 Oct; 24(10): 1272–5.
38. Kikuchi K., Kusama K., Sano M., Nakanishi Y., Ishige T., Ohni S., Oinuma T., Nemoto N. Vascular Endothelial Growth Factor And Dendritic Cells In Human Squamous Cell Carcinoma Of The Oral Cavity. *Anticancer Res* 2006; 26: 1833–1848.
39. O'Donnell R.K., Mick R., Feldman M., Hino S., Wang Y., Brose M.S., Muschel R.J. Distribution of dendritic cell subtypes in primary oral squamous cell carcinoma is inconsistent with a functional response. *Cancer Lett*. 2007 September 18; 255(1): 145–152. doi: 10.1016/j.canlet.2007.04.003.
40. Karakök M., Bayazit Y.A., Ucak R., Ozer E., Kanlikama M., Mumbuc S., Sari I. Langerhans cell related inflammatory reaction in laryngeal squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2003 Feb; 30(1): 81–4.
41. Kim W.S., Kim H., Kwon K.W., Im S.H., Lee B.R., Ha S.J., Shin S.J. Cisplatin induces tolerogenic dendritic cells in response to TLR agonists via the abundant production of IL-10, thereby promoting Th2- and Tr1-biased T-cell immunity. *Oncotarget*. 2016 Jun 7; 7(23): 33765–82. doi: 10.18632/oncotarget.9260.
42. Di Blasio S., Wortel I., van Bladel D.A.G., de Vries L.E., Duiveman-de Boer T., Worah K., de Haas N., Buschow S.I., de Vries I.J.M., Figdor C.G., Hato S.V. Human CD1c+ DCs are critical cellular mediators of immune responses induced by immunogenic cell death. *Oncoimmunology*. 2016 Aug 3; 5(8): e1192739. doi: 10.1080/2162402X.2016.1192739.
43. Shurin M.R., Shurin G.V., Lokshin A., Yurkovetsky Z.R., Gutkin D.W., Chatta G., Zhong H., Han B., Ferris R.L. Intratumoral cytokines/chemokines/growth factors and tumor infiltrating dendritic cells: friends or enemies? *Cancer Metastasis Rev*. 2006 Sep; 25(3): 333–56.
44. Shurin M.R., Yurkovetsky Z.R., Tourkova I.L., Balkir L., Shurin G.V. Inhibition of CD40 expression and CD40-mediated dendritic cell function by tumor-derived IL-10. *Int J Cancer*. 2002 Sep 1; 101(1): 61–8. doi: 10.1002/ijc.10576.
45. Tourkova I.L., Shurin G.V., Chatta G.S., Perez L., Finke J., Whiteside T.L., Ferrone S., Shurin M.R. Restoration by IL-15 of MHC class I antigen-processing machinery in human dendritic cells inhibited by tumor-derived gangliosides. *J Immunol*. 2005; 175: 3045–52. doi: 10.4049/jimmunol.175.5.3045.
46. Tourkova I.L., Shurin G.V., Wei S., Shurin M.R. Small rho GTPases mediate tumor-induced inhibition of endocytic activity of dendritic cells. *J Immunol*. 2007 Jun 15; 178(12): 7787–93.
47. Makarenkova V.P., Shurin G.V., Tourkova I.L., Balkir L., Pirtskhalaishvili G., Perez L., Gerein V., Siegfried J.M., Shurin M.R. Lung cancer-derived bombesin-like peptides down-regulate the generation and function of human dendritic cells. *J Neuroimmunol*. 2003; 145: 55–67.
48. Bennaceur K., Popa I., Portoukalian J., Berthier-Vergnes O., Peguet-Navarro J. Melanoma-derived gangliosides impair migratory and antigen-presenting function of human epidermal Langerhans cells and induce their apoptosis. *Int Immunol*. 2006; 18: 879–86. doi: 10.1093/intimm/dx1024.
49. Menetrier-Caux C., Montmain G., Dieu M.C., Bain C., Favrot M.C., Caux C., Blay J.Y. Inhibition of the differentiation of dendritic cells from CD34+ progenitors by tumor cells: role of interleukin-6 and macrophage colony-stimulating factor. *Blood*. 1998; 92(12): 4778–4791.
50. Sombroek C.C., Stam A.G.M., Masterson A.J., Loughheed S.M., Schakel M.J., Meijer C.J., Pinedo H.M., van den Eertwegh A.J., Schepers R.J., de Gruijl T.D. Prostanoids play a major role in the primary tumor-induced inhibition of dendritic cell differentiation. *J Immunol*. 2002; 168(9): 4333–4343. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4333.
51. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5(4): 263–274. doi: 10.1038/nrc1586.
52. Mahnke K., Schmitt E., Bonifaz L., Enk A.H., Jonuleit H. Immature, but not inactive: the tolerogenic function of immature dendritic cells. *Immunol Cell Biol*. 2002 Oct; 80(5): 477–83.
53. Levings M.K., Gregori S., Tresoldi E., Cazzaniga S., Bonini C., Roncarolo M.G. Differentiation of Tr1 cells by immature dendritic cells requires IL-10 but not CD25+CD4+ Tr cells. *Blood*. 2005; 105: 1162–9. doi: 10.1182/blood-2004-03-1211.
54. Dudek A.M., Martin S., Garg A.D., Agostinis P. Immature, Semi-Mature, and Fully Mature Dendritic Cells: Toward a DC-Cancer Cells Interface That Augments. *Front Immunol*. 2013 Dec 11; 4: 438. doi: 10.3389/fimmu.2013.00438.
55. Enk A.H., Jonuleit H., Saloga J., Knop J. Dendritic cells as mediators of tumor-induced tolerance in metastatic melanoma. *Int J Cancer*. 1997; 73: 309–16. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19971104)73:3<309::aid-ijc1>3.0.co;2-3.
56. Munn D.H., Sharma M.D., Lee J.R., Jhaver K.G., Johnson T.S., Keskin D.B., Marshall B., Chandler P., Antonia S.J., Burgess R., Sling-luff C.L.Jr., Mellor A.L. Potential regulatory function of human dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase. *Science*. 2002; 297: 1867–70. doi: 10.1126/science.1073514.
57. Mellor A.L., Chandler P., Baban B., Hansen A.M., Marshall B., Pihkala J., Waldmann H., Cobbold S., Adams E., Munn D.H. Specific subsets of murine dendritic cells acquire potent T cell regulatory functions following CTLA4-mediated induction of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Int Immunol*. 2004 Oct; 16(10): 1391–401.
58. Cuncha A., Michlein M., Murta E. Pattern response of dendritic cells in the tumor microenvironment and breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10; 5(3): 495–502. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.495.
59. Björck P., Leong H.X., Engleman E.G. Plasmacytoid dendritic cell dichotomy: identification of IFN- α producing cells as a phenotypically and functionally distinct subset. *J Immunol*. 2011 Feb 1; 186(3): 1477–85. doi: 10.4049/jimmunol.1000454.
60. Reizis B., Colonna M., Trinchieri G., Barrat F., Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells: one-trick ponies or workhorses of the immune system? *Nat Rev Immunol*. 2011 Jul 22; 11(8): 558–65. doi: 10.1038/nri3027.
61. Vermi W., Soncini M., Melocchi L., Sozzani S., Facchetti F. Plasmacytoid dendritic cells and cancer. *J Leukoc Biol*. 2011 Oct; 90(4): 681–90. doi: 10.1189/jlb.0411190.
62. Akbari O., De Kruyff R.H., Umetsu D.T. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol*. 2001; 2: 725–31. doi: 10.1038/90667.
63. Watkins S.K., Zhu Z., Riboldi E., Shafer-Weaver K.A., Stagliano K.E., Sklavos M.M., Ambs S., Yagita H., Hurwitz A.A. FOXP3 programs tumor-associated DCs to become tolerogenic in human and murine prostate cancer. *J Clin Invest*. 2011; 121: 1361–72. doi: 10.1172/JCI44325.
64. Hurwitz A.A., Watkins S.K. Immune suppression in the tumor microenvironment: a role for dendritic cell-mediated tolerization of T cells.

Cancer Immunol Immunother. 2012 Feb; 61(2): 289–293. doi: 10.1007/s00262-011-1181-5.

65. Krempski J., Karyampudi L., Behrens M.D., Erskine C.L., Hartmann L., Dong H., Goode E.L., Kalli K.R., Knutson K.L. Tumor-infiltrating programmed death receptor-1+ dendritic cells mediate immune suppression in ovarian cancer. *J Immunol.* 2011 Jun 15; 186(12): 6905–13. doi: 10.4049/jimmunol.1100274.

66. Grohmann U., Fallarino F., Puccetti P. Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends Immunol.* 2003 May; 24(5): 242–8.

67. Kusume A., Sasahira T., Luo Y., Isobe M., Nakagawa N., Tatsumoto N., Fujii K., Ohmori H., Kuniyasu H. Suppression of dendritic cells by HMGB1 is associated with lymph node metastasis of human colon cancer. *Pathobiology.* 2009; 76(4): 155–62. doi: 10.1159/000218331.

68. Esche C., Lokshin A., Shurin G.V., Gastman B.R., Rabinowich H., Watkins S.C., Lotze M.T., Shurin M.R. Tumor's other immune targets: dendritic cells. *J Leukoc Biol.* 1999; 66: 336–44. doi: 10.1002/jlb.66.2.336.

69. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their effect in dendritic cells. *Nat Rev Cancer.* 2005 Apr; 5(4): 263–74. doi: 10.1038/nrc1586.

70. Kiertscher S.M., Luo J., Dubinett S.M., Roth M.D. Tumors promote altered maturation and early apoptosis of monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2000; 164: 1269–76. doi: 10.4049/jimmunol.164.3.1269.

71. Onishi H., Morisaki T., Baba E., Kuga H., Kuroki H., Matsumoto K., Tanaka M., Katano M. Dysfunctional and short-lived subsets in monocyte-derived dendritic cells from patients with advanced cancer. *Clin Immunol.* 2002; 105: 286–95.

72. Dieu-Nosjean M.C., Antoine M., Danel C., Heudes D., Wislez M., Poulot V., Rabbe N., Laurans L., Tartour E., de Chaisemartin L., Lebecque S., Fridman W.H., Cadranel J. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 20; 26(27): 4410–7. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0284.

73. Gallo O., Libonati G.A., Gallina E., Fini-Storchi O., Giannini A., Urso C., Bondi R. Langerhans cells related to prognosis in patients with

laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991 Sep; 117(9): 1007–10.

74. Karpathiou G., Casteillo F., Giroult J.B., Forest F., Fournel P., Monaya A., Froudarakis M., Dumollard J.M., Prades J.M., Peoc'h M. Prognostic impact of immune microenvironment in laryngeal and pharyngeal squamous cell carcinoma: Immune cell subtypes, immuno-suppressive pathways and clinicopathologic characteristics. *Oncotarget.* 2017 Mar 21; 8(12): 19310–19322. doi: 10.18632/oncotarget.14242.

75. Brandwein-Gensler M., Teixeira M.S., Lewis C.M., Lee B., Rolnitzky L., Hille J.J., Genden E., Urken M.L., Wang B.Y. Oral Squamous Cell Carcinoma: Histologic Risk Assessment, but Not Margin Status, Is Strongly Predictive of Local Disease-free and Overall Survival. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 167–178.

76. Таширева Л.А., Перельмутер В.М., Манских В.Н., Денисов Е.В., Савельева О.Е., Катгородова Е.В., Завьялова М.В. Типы иммунновоспалительных реакций как алгоритмы взаимодействия клеток в условиях репаративной регенерации и опухолевого роста. *Биохимия.* 2017; 82(5): 732–748. [Tashireva L.A., Perelmuter V.M., Denisov E.V., Savelyeva O.E., Kaygorodova E.V., Zavyalova M.V., Manskikh V.N. Types of immune-inflammatory responses as a reflection of cell-cell interactions under conditions of tissue regeneration and tumor growth. *Biochemistry.* 2017; 82(5): 732–748. (in Russian)].

77. Rissoan M.C., Soumelis V., Kadowaki N., Grouard G., Briere F., de Waal Malefyt R., Liu Y.J. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science.* 1999; 283: 1183–1186. doi: 10.1126/science.283.5405.1183.

78. Vieira P.L., de Jong E.C., Wierenga E.A., Kapsenberg M.L., Kalinski P. Development of Th1-inducing capacity in myeloid dendritic cells requires environmental instruction. *J Immunol.* 2000; 164: 4507–4512. doi: 10.4049/jimmunol.164.9.4507.

79. Labeur M.S., Roters B., Pers B., Mehling A., Luger T.A., Schwarz T., Grabbe S. Generation of tumor immunity by bone marrow-derived dendritic cells correlates with dendritic cell maturation stage. *J Immunol.* 1999; 162: 168–175.

Поступила/Received 25.04.18

Принята в печать/Accepted 02.08.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Людмила Николаевна Бондарь, врач-патологоанатом, отделение общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: bondaroncology@mail.ru. SPIN-код: 2620-1353. ORCID: 0000-0001-6176-5486. Researcher ID (WOS): G-8195-2018. Author ID (Scopus): 57200546944.

Любовь Александровна Таширева, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4371-5340. ORCID: 0000-0003-2061-8417. Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400.

Ольга Владимировна Савенкова, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2647-4457. ORCID: 0000-0002-9881-8307. Researcher ID (WOS): C-8258-2012. Author ID (Scopus): 6508141670.

Чойзонов Евгений Лхамаценович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. AuthorID (РИНЦ): 550195 ORCID: 0000-0002-3651-0665. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329.

Владимир Михайлович Перельмутер, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. ORCID: 0000-0002-7633-9620. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Lyudmila N. Bondar, MD, Pathologist, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: bondaroncology@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6176-5486. Researcher ID (WOS): G-8195-2018. Author ID (Scopus): 57200546944.

Liubov A. Tashireva, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-2061-8417. Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400.

Olga V. Savenkova, MD, PhD, Junior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: olsovol@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9881-8307. Researcher ID (WOS): C-8258-2012. Author ID (Scopus): 6508141670.

Evgeny L. Choyznov, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3651-0665. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329.

Vladimir M. Perelmutter, MD, DSc, Professor, Head of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7633-9620. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Трещалин М.И., Неборак Е.В., Трещалина Е.М. Перспективы поиска мультитаргетных ингибиторов топоизомераз с противоопухолевым действием. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 59–66. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-59-66.

For citation: Treshchalin M.I., Neborak E.V., Treshalina E.M. Prospects for searching multitarget topoisomerase inhibitors with antitumor properties. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 59–66. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-59-66.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ ИНГИБИТОРОВ ТОПОИЗОМЕРАЗ С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ

М.И. Трещалин¹, Е.В. Неборак², Е.М. Трещалина³

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков
им. Г.Ф. Гаузе», г. Москва, Россия¹

Россия, г. Москва, 119021, ул. Большая Пироговская, 11/1. E-mail: funky@beatween.ru¹

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия²

Россия, г. Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, 6²

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии

им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия³

Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 24³

Аннотация

Цель исследования – выявление перспектив поиска новых противоопухолевых некамптотециновых ингибиторов топоизомеразы I/II среди различных химических соединений на основе анализа специфического и побочного действия. **Материал и методы.** В анализ вошли 65 источников тематической литературы за 2002–2018 гг., найденные в системах Scopus, Web of Science, eLIBRARY и Pubmed. **Результаты.** Подчеркнуты характеристики противоопухолевого и побочного действия искомых агентов, связанные с избирательным подавлением активности топоизомеразы I и/или II типа (Top1, Top2) в опухолевых клетках. Приведены примеры зависимости специфического и побочного действия ингибиторов от их структуры и каталитических механизмов. Выделены как значимые: 1) блокирование клеток в фазах G₂ и S с задержкой вступления в митоз; 2) ингибирование реакции повторного лигирования с разрывами ДНК без повторного связывания; 3) запуск цитотоксических событий с торможением репликации ДНК и генерацией двунитевых разрывов. Определены как более чувствительные к ингибиторам труднокурабельные опухоли (рак желудка, колоректальный рак, немелкоклеточный рак лёгкого, глиобластома, гепатоцеллюлярный рак и пр.). Описаны побочные эффекты лечения и их связь с механизмом активности. **Заключение.** На основе сравнительного анализа прогностически ценных данных об эффективности и безопасности ингибиторов топоизомеразы I/II в качестве новых перспективных клинических кандидатов с более высокой избирательностью действия можно считать мультитаргетные гетероциклические конденсированные азотсодержащие соединения, в частности антрафураны.

Ключевые слова: ингибиторы топоизомераз, гетероциклические соединения, эффективность, безопасность, антрафуран.

PROSPECTS FOR SEARCHING MULTITARGET TOPOISOMERASE INHIBITORS WITH ANTITUMOR PROPERTIES

M.I. Treshchalin¹, E.V. Neborak², H.M. Treshalina³

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia¹

11, Pirogovskaya Street, Moscow-119021, Russia. E-mail: funky@beatween.ru¹

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia²

6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow-117198, Russia²

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,

Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia³

24, Kashirskoye shosse, 115548-Moscow, Russia³

Abstract

Purpose of research: to identify the prospects of search for new antitumor non-camptothecin inhibitors of topoisomerase I/II among the various chemical compounds based on the analysis of side effects. **Material and Methods.** The analysis included 65 relevant literature sources for 2002–2018 years, found in Systems such as Scopus, Web of Science, Pubmed, and eLIBRARY. **Results.** The antitumor and side effect characteristics of the agents, associated with the selective suppression of the activity of type I and/or II topoisomerase (Top1, Top2) in tumor cells were emphasized. Examples of the relationship between side effects of inhibitors and their structure and catalytic mechanisms were given. The following factors were highlighted as significant: 1) blocking of cells in G2 and S phases with a delay of entry into mitosis; 2) inhibition of the reaction of re-ligation with DNA breaks without re-linking; 3) launching of cytotoxic events with the inhibition of DNA replication and generation of double-strand breaks. Incurable cancers, such as gastric cancer, colorectal cancer, non-small cell lung cancer, hepatocellular carcinoma, glioblastoma, etc. were determined as more sensitive to inhibitors. Side effects of treatment and their connection with the mechanism of activity were described. **Conclusion.** Based on the comparative analysis of prognostically valuable data regarding the efficacy and safety of topoisomerase I/II inhibitors, multitargeted heterocyclic condensed nitrogen-containing compounds, in particular, anthrafurans, can be considered as new promising clinical candidates with higher selectivity of action.

Key words: inhibitors of topoisomerase, heterocyclic compounds, efficiency, safety, anthrafurans.

Основные характеристики ингибиторов топоизомераз с противоопухолевым действием

ДНК-топоизомеразы – ферменты, ответственные за регуляцию топологии ДНК. Некоторые из них являются специфическими мишенями таргетной терапии злокачественных новообразований. Ингибирование топоизомераз различных типов вызывает существенное торможение пролиферации клеток за счет образования разрывов цепи ДНК и препятствия лигированию после релаксации суперспирали [1–4]. В качестве терапевтических мишеней клинически значимых противоопухолевых препаратов признаны топоизомеразы человека I и II и две их изоформы – hTop1 и hTop2. Изучено большое количество ингибиторов различных изоформ фермента. Некоторые из них были эффективны, другие очень токсичны. Так, ингибиторы фермента типа IА, образующие тройной комплекс «топоизомераза/лекарственное вещество/ДНК», вызывают разрывы ДНК без повторного связывания. Они тормозят репликацию ДНК и вызывают гибель клеток за счет генераций двуниевых разрывов (double-strand breaks, DSB), действуя как «топоизомеразные яды». Однако описаны некоторые хинолоны, ингибирующие hTop1 и hTop2, не вызывая «отравления», активные на опухолевых моделях [3, 5–7]. Поиск новых перспективных противоопухолевых ингибиторов топоизомераз определяется зависимостью их каталитической активности от структуры [8–17]. Оказалось, что независимо от типа фермента большинство из них проявляет значимую противоопухолевую активность, сопряженную с побочным действием различной направленности. Например, ингибиторы ДНК-топоизомеразы I камптотецинового ряда (камптотецин, иринотекан, топотекан и ламелларин D) быстро инактивируются при физиологическом pH, что связано с раскрытием лактонового кольца. Они характеризуются умеренной гемато- и серьез-

ной нейротоксичностью. Соответственно, поиски новых клинических кандидатов направлены на соединения с заменой метаболитически лабильного лактона камптотецина на более стабильный семичленный β-гидроксилактон (гиматекан, дифломотекан, гомотамптотецин, гиматекан и пр.), а также на получение кето-аналогов (S38809, S39625 и пр.) [18, 19]. Некамптотециновые ингибиторы ДНК-топоизомеразы I проявляют серьезную кардио- и умеренную нейротоксичность. Поиски менее токсичных соединений начаты и ведутся в рядах инденоизохинолонов, дибензонафтиридинов, индолокарбазолов и их углеводсодержащих производных (N6506, эдотекарин, мидостаурин, CEP-701, энцестаурин, хинолон HU-331, ARC-111) [20–24].

Ингибиторы ДНК-топоизомеразы II типа включают производные подофиллотоксина (этопозид, тенипозид, вепезид) и антрациклинов (доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, неморубицин, идарубицин, митоксантрон, амсакрин). Среди чувствительных локализаций описан труднокурабельный гепатоцеллюлярный рак, развившийся на фоне хронической инфекции вирусами гепатита В или С [25]. Мишенью терапии этой опухоли служит топоизомераза II альфа (TOP2A), которая рассматривается также в качестве биомаркера для других локализаций [26]. Терапия антрациклинами сопровождается побочными эффектами, такими как местно-резорбтивное действие (при контакте с кожей), миело-, гастроинтестинальная токсичность и главное – неизлечимая дилатационная («доксорубициновая») кардиомиопатия. Последняя связана с угнетением не только ДНК-топоизомеразы II, но и с образованием свободных радикалов, в частности гидроксильных, обладающих высокой кумулятивной цитотоксичностью для кардиомиоцитов [27]. Эпиподофиллотоксины вызывают вторичные лейкозы, сопровождающиеся аберрацией в сегменте 11q23 [28]. Поиски некамптотециновых ингиби-

торов топоизомеразы для клеточных мишеней hTop1 и hTop2 ведутся среди самых разнообразных химических структур.

Приведенные выше терапевтические и токсические характеристики ингибиторов топоизомеразы I и II обусловили поиск новых соединений с более высокой избирательностью действия. В этой связи описаны двойные или мультитаргетные ингибиторы топоизомеразы I/II, в частности бензофеназины (XR20 115761MLN 576), бензопиридоиндолы, тиохроманоны («топоизомеразный яд» CMFT), а также гетероциклические соединения (тиохроманы, линейные гетероаренантрацендионы и т. п.) [29–32].

Предпринятый в настоящем обзоре анализ литературы направлен на выявление перспективных ингибиторов топоизомеразы I/II в рядах фторхинолонов, индолохинолинов, нафтохинонов, хальконов (в том числе растительного происхождения), бензальдегидов, имидазопиридинов, гетероциклических конденсированных азотсодержащих соединений и пр. Последние включают уже известные производные фенантролина с уточнённым механизмом действия, а также нуклеозидные ингибиторы топоизомеразы, производные бензотиазола, антрафурандионы. Приведённый перечень основных химических групп является этапным и может быть расширен при соответствующей постановке задачи.

Результаты поиска новых ингибиторов топоизомераз

Остановка клеточного цикла в фазе G₂/M клеточной линии рака лёгкого человека A549 под действием ципрофлоксацина была расценена как следствие ингибирования топоизомеразы II и послужила основанием для рекомендации его при злокачественной патологии легкого [33]. Молекулярный докинг 13 антибактериальных фторхинолонов показал, что они образуют водородную связь и обладают хорошей аффинностью связывания с Top2α и Top2β человека, т.е. могут ингибировать активность топоизомеразы путём связывания её на активном участке. Самыми мощными ингибиторами оказались офлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин и особенно моксифлоксацин, который образовывал комплексы с Top2α и останавливал репликацию ДНК [34]. Новое бис-фторхинолоновое хальконподобное производное (авторский шифр HMNE3) было охарактеризовано как индуктор апоптоза с множественным ингибирующим действием в отношении Top2β и тирозинкиназы на клетках рака предстательной железы и 2 линиях рака поджелудочной железы – Saran-1 и Panc-1 [35, 36].

Для противомаларийного препарата криптолепина (Cryptolepine CRP, алкалоид из корней *Cryptolepis sanguinolenta* семейства *Periplocaceae*) из ряда индолохинолинов была показана цитотоксичность на 2 линиях беспигментной меланомы

кожи человека, экспрессирующих Top1 и Top2 (SCC-13 и A431). При этом отмечено снижение топоизомеразной активности с индукцией апоптоза. Повреждение ДНК под действием криптолепина приводило к увеличению фосфорилирования ATM/ATR, BRCA1, Chk1/Chk2 и γH2AX, активации сигнального каскада p53, включая усиление экспрессии белков p16 и p21, и ингибированию циклинзависимых киназ, циклинов D₁, A, E и белков, участвующих в делении клеток (например, Cdc25a и Cdc25b). В результате клеточный цикл был блокирован в S-фазе. Кроме того, нарушался мембранный потенциал митохондрий и происходило высвобождение цитохрома C [37].

Среди нафтохинонов особое внимание уделено лапахолу (4-гидрокси-3-(3-метилбут-2-енил) нафтален-1,2-дион) – веществу, выделенному из растений семейства *Bignoniaceae*. Лапахол проявил активность на опухолевых моделях *in vitro*, которая сопровождалась повреждением ДНК и индукцией апоптоза, а также *in vivo* на крысиной глиоме C6. Ингибирование активности Top1 и Top2 под действием лапахола проявлялось в релаксации суперспиральной ДНК. Механизм ингибирования Top2 лапахолом был аналогичен механизму, описанному для этопозидов. На основании полученных данных лапахол признан ингибитором топоизомеразы. Одно из аминопроизводных лапахола с пропиленовым заместителем в аминогруппе также показало активность на различных линиях клеток опухолей животных и человека (C6, LoVo, Эрлиха, K562). Производные с индольными каркасами были активны также на клеточной линии рака яичника человека Hela, при этом их цитотоксичность была сопряжена с индукцией апоптоза. Тест на Top1-опосредованную активность релаксации ДНК показал, что соединения (авторский шифр 4n и 4k) ингибируют Top1 более эффективно, чем камптотecin [38–41].

Среди хальконов интерес вызвали гетероароматические циклические эпоксид- или тиоэпоксидзамещённые производные, более активно ингибировавшие Top1 и более активные, чем камптотecin. Некоторые агенты этого ряда ингибировали функцию Top2 сильнее, чем этопозид, а более активные (авторский шифр 9 и 13) были равно цитотоксичны для чувствительной (T47D) и устойчивой (MDA-MB468) к этопозиду линий клеток рака молочной железы человека [42].

Среди бензальдегидов был найден куминальдегид, подавлявший цитопролиферацию с индукцией апоптоза. Одновременно он ингибировал активность Top1, Top2 и теломеразы в клетках аденокарциномы лёгкого A549, плоскоклеточного рака лёгкого NCI-H520 и аденокарциномы толстой кишки человека COLO205. Кроме того, куминальдегид был эффективен *in vivo* на ксенографтах опухолей человека, что позволило охарактеризовать его как ингибитор топоизомераз с противоопухолевым действием [43].

Среди имидазопиридинов в ряду имидазопиридинил-1,3,4-оксадиазольных конъюгатов найдено активное соединение (авторский шифр 8q, NSC:763639, США), ингибирующее пролиферацию ряда клеточных линий опухолей человека с остановкой клеточного цикла в фазе G₁ и индукцией апоптоза в клетках A549. Данные верифицированы с помощью *V-FITC*, *Hoechst*-ядерного окрашивания, активации каспазы 3, измерения потенциала митохондриальной мембраны и детекции генерации АФК. Анализ Top2-опосредованной релаксации ДНК позволил выявить ингибирование активности фермента, а молекулярно-докингговые исследования – механизмы связывания с топоизомеразой (PDBID 1ZXN), что позволило отнести соединение к ингибиторам топоизомераз [44].

Гетероциклические конденсированные азотсодержащие соединения

Как правило, эффективность соединений подобной структуры основана на сочетании различных путей подавления пролиферации. Например, одно из платиновых соединений – фенантриплатин ($[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{фенантридин})\text{Cl}](\text{NO}_3)$) – проявило себя как яд Top2 в дополнение к ингибированию ДНК- и РНК-полимеразы. При этом механизм образования ковалентного комплекса ДНК-платина иной, чем у известных топоизомеразных ядов, которые обычно оказывают свое действие путем обратимого связывания на границе раздела комплексов расщепления Top2-ДНК. Предполагается, что эта особенность открывает возможность разработки неклассических противоопухолевых агентов, способных преодолевать лекарственную резистентность к платиновым соединениям I поколения [45].

Весьма примечательные результаты получены в ряду акридинов, особенно природного происхождения. Один из них акроницин – алкалоид, выделенный из *Acronchia baueri* Schott (семейство *Rutaceae*), проявивший активность против солидных опухолей в эксперименте, послужил основой для синтеза соединений с антипролиферативной и анти топоизомеразной активностью. Полученные из *Amphimedon* sp. и *Xestospongia* sp. пиридоакридины – амфимедин и неоамфимедин – обладают Top2-опосредованной цитотоксичностью, подтвержденной на восьми линиях опухолевых клеток. Неоамфимедин, показавший более высокую цитотоксичность *in vitro*, оказался активным также *in vivo* на подкожных ксенографтах колоректального рака человека HCT116. Интересен также асцидимин (алкалоид, выделенный из средиземноморского беспозвоночного *Cystodytes dellechiaiei*), ингибирующий активность Top2 и разрушающий ДНК. В ряду активных ингибиторов топоизомеразы II также стоят триазолоакридон, имидазоакридон и акридининдолльные гибриды [46].

Совсем недавно в ряду нуклеозидных соединений выявлены селективные ингибиторы топоизомеразы II и гистоновых диацетилаз (*histone*

deacetylase inhibitors, HDAC), для которых была показана зависимость ингибирующей активности от наличия в структуре фрагментов катехиновой природы. У нуклеозидных производных и промежуточных соединений их синтеза с *TBS*-группой (*tert-butyldimethylsilyl*, *трет-бутилдиметилсилил*) и/или 1,3-дитиановым фрагментом выявлена более высокая активность и селективность действия. На половине сигнальных линий клеток опухолей человека (панель *NCI-60*, США), нечувствительных к этопозиду, лучшим был агент с β -конфигурацией тиминового фрагмента (авторский шифр 25b) [47].

В ряду производных бензотиазола значимые результаты демонстрируют 1-иминоизоиндолины, замещенные амидинобензотиазолами и амидинобензимидазолами изоиндолин-1-оны (авторский шифр: 3a-d; 4a-e; 3a-b; 4a-b; 3c-d; 4c-e соответственно). Для более эффективных соединений (авторский шифр 4a и 4b) показана активация митохондриального апоптотического пути в результате связывания с ДНК. Амидинзамещенные изоиндолин-1-оны (авторский шифр 4a-d) были более цитотоксичны по сравнению с амидинзамещенными 1-иминоизоиндолинами (авторский шифр 3a-d), а соединения без амидиновой группы были цитотоксичны только для клеток эстрогензависимого рака молочной железы человека MCF-7. Взаимодействие с ДНК-спиралью амидинзамещенных производных (авторский шифр 3a-d и 4a-b), несущих положительный заряд, реализовалось через интеркаляцию спиральной канавки ДНК (спектры кругового дихроизма) аналогично разрыву ДНК, индуцированному топоизомеразой I. Локализуясь в ядре, они действовали в субмикронном диапазоне, сопрягая ингибирование топоизомеразы II с индукцией апоптоза. Ядерная локализация для связывания с канавкой ДНК и интеркалирующий механизм действия, приводящий к выраженному «отравлению» топоизомеразы I, были сходны с камптотецином. Отсутствие значимых эффектов у амидинзамещенных производных 1-иминоизоиндолина (авторский шифр 3b-d) позволило предположить, что структуры типа изоиндолин-1-он+амидинобензотиазол с амидиновой группой имеют существенное значение для реализации антипролиферативной активности по типу Top2-отравляющего действия [48].

Наличие в этом ряду двойных ингибиторов Top1/2 различной структуры, которые проявляют родство к обоим ферментам и высокую цитотоксичность, определило широту поиска эффективных агентов. Показано, что большинство таких соединений практически полностью ингибирует топоизомеразную активность в опухолевой клетке и чрезвычайно эффективно *in vitro* и *in vivo* на большой панели клеток опухолей человека. Быстрое продвижение таких агентов в клинику позволило оценить целесообразность поисковых решений. В рамках клинических испытаний фазы I/II

изучены двойные ингибиторы топоизомераз I/II: пиразолоакридин (*pyrazoloacridine*, *PZA*), бензопиридоиндольниптолицин, производные феназина (авторский шифр XR11576 и XR594), батрацилин и инденохинолин (авторский шифр TAS-103), а также этопозидное производное тафлупозида гомакамптотецинэломотекан. Среди природных бензо[с]фенантридиновых алкалоидов четвертичные аммониевые соли фагаронина и нитидина умеренно подавляли активность топоизомераз I и II типов, а 11-замещенный 6-аминобензо[с]-фенантридинов и пиридо[3,4-с][1,9]фенантролин (авторский шифр P8-D6) эквипотентно ингибировал активность топоизомераз I и II типа и индуцировал апоптоз. По сравнению с клинически апробированными двойными ингибиторами, изученными на всей панели опухолей панели *NCI-60*, включая лейкоз и немелкоклеточный рак лёгкого, P8-D6 оказался сопоставимым по цитотоксичности с камптотецином [49].

Среди антрациклинов встречаются ингибиторы топоизомеразы двух типов. Структурной основой антрациклиновых противоопухолевых антибиотиков является тетрагидротетраценхиноновый хромофор, состоящий из шестичленного алифатического и трех ароматических колец. В химическом отношении они отличаются друг от друга заместителями в хромофоре и наличием сахарных остатков. К настоящему времени подавляющее число противоопухолевых антибиотиков (блеомицин, дактиномицин, митомицин, даунорубин, доксорубин, идарубин, карубин, эпирубин) хорошо изучены. В составе схем комбинированной химиотерапии наиболее широко используется доксорубин [50]. Подробно исследованы механизмы цитотоксического действия антрациклинов [51]. Они связаны главным образом с ингибированием синтеза нуклеиновых кислот путем интеркаляции между парами азотистых оснований, нарушением вторичной спирализации ДНК за счет ингибирования топоизомеразы II, а также связыванием с липидами клеточных мембран, сопровождающимся изменением транспорта ионов и клеточных функций, что обеспечивает высокую активность этих препаратов. В то же время эти агенты не проявляют достаточной избирательности противоопухолевого действия. Они проявляют различные виды токсичности, в том числе кардиотоксичность, лимитирующую их применение. Синтетический аналог даунорубина – идарубин не является исключением (Заведос®, *Zavedos®*, *Pfizer*, США). В отличие от других антрациклиновых ингибиторов топоизомеразы II, идарубин применяется перорально и высокоактивен в отношении более широкого спектра опухолей. Ингибиторов изомеразы I немного, и большинство из них находится в стадии разработки [52–55].

Исследования последних лет показали, что поиски двойных или мультитаргетных ингибиторов топоизомераз, обладающих противоопухолевой

активностью, перспективны в ряду линейных гетероаренантрацендионов. Сравнительно недавно был открыт перспективный класс противоопухолевых ингибиторов топоизомераз на основе гетероциклических производных антрахинона, в частности производные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона. Путем замещения пропоксигрупп диаминами была получена первая серия 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, аналогов противоопухолевого препарата митоксантрон (аметантрон). Оказалось, что антрафурандионы более активны *in vitro*, чем конденсированные гетероаренантрацендионы с одним гетероатомом. Среди соединений с высокой цитотоксичностью наибольшую активность проявил антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион, содержащий дистальные метиламиногруппы. Особого внимания заслуживает его свойство оказывать выраженное ингибирующее влияние на рост клеточных линий с множественной лекарственной устойчивостью, избыточным синтезом Р-гликопротеина или делецией гена *p53*. Кроме того, это соединение блокировало *in vitro* TopI-опосредованное раскручивание ДНК [56, 57].

Соединения второй серии 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов с различными боковыми цепями отличались от предыдущих аналогов отсутствием алкильной группы в фурановом кольце и более высокой цитотоксичностью. Лучшие результаты получены с 2-незамещенными производными, содержащими боковые амино- и метиламиногруппы. В этом ряду выявлены соединения с множественными механизмами цитотоксичности, включая ингибирование TopI/Top2-опосредованной релаксации ДНК, снижение соотношения $NAD^+/NADH$ через ингибирование tNOX, подавление NAD^+ -зависимой активности деацетилазы Сиртуин 1 (SIRT1) и активацию каспазо-опосредованного апоптоза [58–59]. Впоследствии для противоопухолевых антрацен-9,10-дионов были открыты новые клеточные мишени в виде опухоль-ассоциированной NADH-оксидазы (tNOX) и SIRT1. При этом показано также, что антрафурандион дозозависимо подавляет трансляцию мРНК и синтез белка p21KRAS в опухолевых клетках в силу высокой аффинности к G-квадруплексам из 5'-нетранслируемого участка мРНК транскрипта онкогена KRAS [60]. Производное антрафуран-3-карбоксамид (Антрафуран, авторский шифр LXTA-2034) отличается наличием аминопирролидидкарбонильной группы в положении 3 гетероцикла, а также гидроксигрупп в положениях 4, 11. Это высокоэффективный мультитаргетный ингибитор топоизомераз I и II, множественный механизм антипролиферативного действия которого реализуется также в отношении протеинкиназ *AurB* и *Pim*. Как характерно для двойных ингибиторов, Антрафуран высокоактивен на линиях клеток с различными фенотипами множественной лекарственной устойчивости и на

моделях опухолей *in vivo*, прогностически значимых для клиники. При доклиническом исследовании Антрафуран продемонстрировал высокую эффективность в отношении сингенных перевиваемых опухолей мышей при парентеральном и пероральном введении. Солюбилизация Антрафурана с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином (HP- β CD) при стехиометрическом соотношении 1:1 привела к созданию хорошо растворимого комплекса, имеющего оптимальные химико-фармацевтические показатели, что позволило разработать лекарственную форму для перорального применения [61–63]. Сигнальные функциональные группы для реализации антипролиферативной активности антрафуран-3-карбоксамидов выявлены при изучении серии аналогов антрафурана [64]. Доклиническое токсикологическое изучение Антрафурана показало, что при применении препарата в переносимых дозах его побочные эффекты выражены умеренно и полностью обратимы [65]. Приведенные данные позволяют надеяться, что мультитаргетный ингибитор топоизомеразы I и II Антрафуран при клинических испытаниях проявит преимущества перед монотаргетным ингибитором топоизомеразы II идарубицином и расширит арсенал пероральных противоопухолевых лекарств, позволяющих улучшить качество жизни больных и сократить время их пребывания в клинике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chen S.H., Chan N.L., Hsieh T. New mechanistic and functional insights into DNA topoisomerases. *Annu Rev Biochem.* 2013; 82: 139–70. doi: 10.1146/annurev-biochem-061809-100002.
- Pommier Y., Sun Y., Huang, S.N., Nitiss J.L. Roles of eukaryotic topoisomerases in transcription, replication and genomic stability. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016 Nov; 17(11): 703–721. doi: 10.1038/nrm.2016.111.
- Delgado J.L., Hsieh C.M., Chan N.L., Hiasa H. Topoisomerases as anticancer targets. *Biochem. J.* 2018; 475(2): 373–98. doi: 10.1042/BCJ20160583.
- Pommier Y. Drugging topoisomerases: lessons and challenges. *ACS Chem Biol.* 2013 Jan 18; 8(1): 82–95. doi: 10.1021/cb300648v.
- Aldred K.J., Kerns R.J., Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry.* 2014 Mar 18; 53(10): 156574. doi: 10.1021/bi5000564.
- Hiasa H. DNA topoisomerases as targets for antibacterial agents. *Methods Mol Biol.* 2018; 1703: 47–62. doi: 10.1007/978-1-4939-7459-7_3.
- Kerns R.J., Towle T.R., Hiasa H. Quinolone-based Compounds with Anticancer Activity. *Drugs.* 2016; 76(13): 1245–55.
- Wu C.C., Li Y.C., Wang Y.R., Li T.K., Chan N.L. On the structural basis and design guidelines for type II topoisomerase-targeting anticancer drugs. *Nucleic Acids Res.* 2013 Dec; 41(22): 10630–40. doi: 10.1093/nar/gkt828.
- Ehmann D.E., Lahiri S.D. Novel compounds targeting bacterial DNA topoisomerase/DNA gyrase. *Curr Opin Pharmacol.* 2014 Oct; 18: 76–83. doi: 10.1016/j.coph.2014.09.007.
- Baranello L., Wojtowicz D., Cui K., Devaiah B.N., Chung H.J., Chan-Salis K.Y., Guha R., Wilson K., Zhang X., Zhang H., Piotrowski J., Thomas C.J., Singer D.S., Pugh B.F., Pommier Y., Przytycka T.M., Kouzine F., Lewis B.A., Zhao K., Levens D. RNA polymerase II regulates topoisomerase I activity to favor efficient transcription. *Cell.* 2016 Apr 7; 165(2): 357–71. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.036.
- Solier S., Ryan M.C., Martin S.E., Varma S., Kohn K.W., Liu H., Zeeberg B.R., Pommier Y. Transcription poisoning by topoisomerase I is controlled by gene length, splice sites, and miR-142-3p. *Cancer Res.* 2013 Aug 1; 73(15): 4830–9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3504.
- King I.F., Yandava C.N., Mabb A.M., Hsiao J.S., Huang H.S., Pearson B.L., Calabrese J.M., Starnier J., Parker J.S., Magnuson T., Chamberlain S.J., Philpot B.D., Zylka M.J. Topoisomerases facilitate transcription of long genes linked to autism. *Nature.* 2013 Sep 5; 501(7465): 58–62. doi: 10.1038/nature12504.
- Sobek S., Dalla Rosa I., Pommier Y., Bornholz B., Kalfalah F., Zhang H., Wiesner R.J., von Kleist-Retzow J.C., Hillebrand F., Schaaf H., Mielke C., Christensen M.O., Boege F. Negative regulation of mitochondrial transcription by mitochondrial topoisomerase I. *Nucleic Acids Res.* 2013; 41: 9848–9857. doi: 10.1093/nar/gkt768.
- Douarre C., Sourbier C., Dalla Rosa I., Brata Das B., Redon C.E., Zhang H., Neckers L., Pommier Y. Mitochondrial topoisomerase I is critical for mitochondrial integrity and cellular energy metabolism. *PLoS One.* 2012; 7(7): e41094. doi: 10.1371/journal.pone.0041094.
- Khiati S., Baechler S.A., Factor V.M., Zhang H., Huang S.Y., Dalla Rosa I., Sourbier C., Neckers L., Thorgeirsson S.S., Pommier Y. Lack of mitochondrial topoisomerase I (TOP1mt) impairs liver regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Sep 8; 112(36): 11282–7. doi: 10.1073/pnas.1511016112.
- Kummar S., Chen A., Gutierrez M., Pfister T.D., Wang L., Redon C., Bonner W.M., Yutzy W., Zhang Y., Kinders R.J., Ji J., Allen D., Covey J.M., Eiseman J.L., Holleran J.L., Beumer J.H., Rubinstein L., Collins J., Tomaszewski J., Parchment R., Pommier Y., Doroshow J.H. Clinical and pharmacologic evaluation of two dosing schedules of indotecan (LMP400), a novel indenisoquinoline, in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Jul; 78(1): 73–81. doi: 10.1007/s00280-016-2998-6.
- Schmidt B.H., Osheroff N., Berger J.M. Structure of a Topoisomerase II–DNA–nucleotide complex reveals a new control mechanism for ATPase activity. *Nat Struct Mol Biol.* 2012 Nov; 19(11): 1147–54. doi: 10.1038/nsmb.2388.
- Teicher B.A. Next generation topoisomerase I inhibitors: Rationale and biomarker strategies. *Biochem Pharmacol.* 2008 Mar 15; 75(6): 1262–71. doi: 10.1016/j.bcp.2007.10.016.
- Takagi K., Dexheimer Th.D., Redon Ch., Sordet O., Agama K., Lavielle G., Pierré A., Bates S.E., Pommier Y. Novel E-ring camptothecin keto analogues (S38809 and S39625) are stable, potent, and selective topoisomerase I inhibitors without being substrates of drug efflux transporters. *Mol. Cancer Ther.* 2007; 6(12 Pt 1): 32293238. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0441.
- Дмитриев А.С., Пилипенко А.С., Абаев В.Т., Бутин А.В. Новый подход к синтезу тетрациклической конденсированной системы-фуоро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-с]изохинолин-8(6H)-она. Химия гетероциклических соединений. 2005; 9: 1402–1404. [Dmitriev A.S., Pilipenko A.S., Abaev V.T., Butin A.V. A new approach to the synthesis of tetracyclic fuoro [2',3':3,4] cyclohepta [1,2-c] isoquinoline-8 (6H)-one

system. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2005; 9: 1402–1404. (in Russian)].

21. Pommier Y., Cushman M. The indenoisoquinoline noncamptothecin topoisomerase I inhibitors: update and perspectives. *Mol Cancer Ther*. 2009 May; 8(5): 1008–14. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0706.

22. Ланцова А.В., Оборотова Н.А., Орлова О.Л., Полозкова А.П., Шпрах З.С., Санарова Е.В., Смирнова З.С., Киселева М.П., Борисова Л.М., Игнатьева Е.В., Гулякин И.Д. Противоопухолевое средство. Патент РФ № 2572691. [Lantsova A.V., Oborotova N.A., Orlova O.L., Polozkova A.P., Shprakh Z.S., Sanarova E.V., Smirnova Z.S., Kiseleva M.P., Borisova L.M., Ignat'eva E.V., Gulyakin I.D. Antitumor agent. The patent of the Russian Federation No 2572691. (in Russian)].

23. Апрышко Г.Н., Жукова О.С., Фетисова Л.В., Власенкова Н.К., Пугачева Р.Б., Горюнова О.В. Изучение свойств потенциальных противоопухолевых аминокислотных производных гликозидов индолокарбазолов in silico и in vitro. Российский биотерапевтический журнал. 2017; 16(4): 46–54. [Apyrshko G.N., Zhukova O.S., Fetisova L.V., Vlasenkova N.K., Pugacheva R.B., Goryunova O.V. In silico and in vitro research of potential antineoplastic amino acid derivatives of indolocarbazol glycosides properties. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017; 16(4): 46–54. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-4-46-54.

24. Смирнова Г.Б., Трещалина Е.М., Шпрах З.С., Борисова Ю.А. 2018. Способ лечения рака толстой кишки человека SW620 в эксперименте. Патент РФ № 2665168. [Smirnova G.B., Treshchalina E.M., Shprakh Z.S., Borisova Yu.A. A method for the treatment of human colon cancer SW620 in the experiment. The patent of the Russian Federation No 2572691. (in Russian)].

25. Сковородникова П.А., Чесноков М.С., Шавочкина Д.А., Кустова И.Ф., Кудашкин Н.Е., Мороз Е.А., Патютко Ю.И., Лазаревич Н.Л. Активация транскрипции топоизомеразы 2α в ткани гепато-целлюлярной карциномы человека. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 11(3): 486–490. [Skovorodnikova P.A., Chesnokov M.S., Shavochkina D.A., Kustova I.F., Kudashkin N.E., Moroz E.A., Patyutko Y.I., Lazarevich N.L. Activation of topoisomerase 2α transcription in human hepatocellular carcinoma tissue. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016; 11(3): 486–490. (in Russian)].

26. Chen T., Sun Y., Ji P., Kopetz S., Zhang W. Topoisomerase IIα in chromosome instability and personalized cancer therapy. *Oncogene*. 2015 Jul 30; 34(31): 4019–31. doi: 10.1038/onc.2014.332.

27. Голубцов О.Ю., Тьренко В.В., Поляков А.С., Макиев Р.Г., Шахнович П.Г. Перспективы использования антиоксидантов в профилактике кардиотоксичности, вызванной применением антрациклиновых антибиотиков. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2017; 12(2): 121–125. [Golubtsov O.U., Tyrenko V.V., Polyakov A.S., Makiev R.G., Shakhnovich P.G. Prospects of antioxidant therapy in prevention of cardotoxicity caused by the use of anthracycline antibiotics. Literature review. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2017; 12(2): 121–125. (in Russian)].

28. Домрачева Е.В., Асеева Е.А., Неверова А.Л., Кременецкая О.С., Ширин А.Д., Баранова О.Ю., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Лейкозы и миелодиспластические синдромы, возникшие после проведения противоопухолевой терапии: результаты 16-летних наблюдений. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2011; 4(2): 120–133. [Domracheva E.V., Aseeva E.A., Neverova A.L., Kremenetskaya O.S., Shirin A.D., Baranova O.Yu., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Leukemias and myelodysplastic syndromes developed after treatment of neoplasms: The results of 16 years experience. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2011; 4(2): 120–133. (in Russian)].

29. Кицель О., Пескаторе Д., Шульц-Фадемрект К., Ллаугер Б.Л., Ферриньо Ф., Джоунс Ф. Производные пиридинона и пиридазинона в качестве ингибиторов поли(адп-рибоза) полимеразы (parp). Патент РФ № 2472782. [Kintsel' O., Peskatore D., Shul'ts-Fademrekht K., Llauger B.L., Ferrin' o F., Dzhoouns F. Pyridinone pyridazinone derivatives as inhibitors of poly(адп-рибозе). Polymerase (parp). The patent of the Russian Federation No 2472782. (in Russian)].

30. Шекожихин А.Е., Тихомиров А.С., Синкевич Ю.В., Дянков Д.Г., Резников М.И., Трещалина Е.М., Ксодо Л., Штиль А.А., Преображенская М.Н. Мультиадресные ингибиторы опухолевого роста на основе линейных гетероаренантрацендионов. Патент РФ № 2527273. [Shekotikhin A.E., Tikhomirov A.S., Sinkevich Yu.V., Dyankov D.G., Reznikov M.I., Treshchalina E.M., Ksodo L., Shtil' A.A., Preobrazhenskaya M.N. Multitarget inhibitors of tumour growth based on linear heteroarene anthracenediones. The patent of the Russian Federation No 2527273. (in Russian)].

31. D'yakov V.A., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M. Advances in the Chemistry of Natural and Semisynthetic Topoisomerase I/II Inhibitors. *Studies in Natural Products Chemistry*. 2017; 54: 21–86.

32. Wang Y., Chen J., Shen R., Yang Ch., Ma Zh., Liu Y. 3-chloromethylene-6-fluorothiochroman-4-one, A novel DNA Topoisomerase poison. *Pak J Pharm Sci*. 2016 Nov; 29(6 Suppl): 2377–2383.

33. Kloskowski T., Gurtowska N., Olkowska J., Nowak, J.M., Adamowicz J., Tworkiewicz J., Dębski R., Grzanka A., Drewa T. Cipprofloxacin is a potential Topoisomerase II inhibitor for the treatment of NSCLC. *Int J Oncol*. 2012 Dec; 41(6): 1943–9. doi: 10.3892/ijo.2012.1653.

34. Ma Y.C., Wang Z.X., Jin S.J., Zhang Y.X., Hu G.Q., Cui D.T., Wang J.S., Wang M., Wang F.Q., Zhao Z.J. Dual Inhibition of Topoisomerase II and Tyrosine Kinases by the Novel Bis-Fluoroquinolone Chalcone-Like Derivative HMNE3 in Human Pancreatic Cancer Cells. *PLoS One*. 2016 Oct 19; 11(10): e0162821. doi: 10.1371/journal.pone.0162821.

35. Jadhav A.K., Karuppaiyil S.M. Molecular docking studies on thirteen fluoroquinolones with human Topoisomerase II a and b. *In Silico Pharmacol*. 2017; 5(4): 1–4. doi: 10.1007/s40203-017-0024-2.

36. Ma Y.C., Wang Z.X., Jin S.J., Zhang Y.X., Hu G.Q., Cui D.T., Wang J.S., Wang M., Wang F.Q., Zhao Z.J. Dual Inhibition of Topoisomerase II and Tyrosine Kinases by the Novel Bis-Fluoroquinolone Chalcone-Like Derivative HMNE3 in Human Pancreatic Cancer Cells. *PLoS One*. 2016 Oct 19; 11(10): e0162821. doi: 10.1371/journal.pone.0162821.

37. Pal H.C., Kattiyar S.K. Cryptolepine, a Plant Alkaloid, Inhibits the Growth of Non-Melanoma Skin Cancer Cells through Inhibition of Topoisomerase and Induction of DNA Damage. *Molecules*. 2016; 21(12): 1758–1764. doi: 10.3390/molecules21121758.

38. Xu H., Chen Q., Wang H., Xu P., Yuan R., Li X., Xue M. Inhibitory effects of lapachol on rat C6 glioma in vitro and in vivo by targeting DNA Topoisomerase I and Topoisomerase II. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016 Nov 16; 35(1): 178. doi: 10.1186/s13046-016-0455-3.

39. Fiorito S., Epifano F., Bruyère C., Mathieu V., Kiss R., Genovese S. Growth inhibitory activity for cancer cell lines of lapachol and its natural and semi-synthetic derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014 Jan 15; 24(2): 454–7. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.12.049.

40. Sunassee S.N., Veale C.G.L., Shunmoogam-Gounden N., Osoniyi O., Hendricks D.T., Caira M.R., Mare J.-A.d.I., Edkins A.L., Pinto A.V., da Silva J. E.N., Davies-Coleman M.T. Cytotoxicity of lapachol, β-lapachone and related synthetic 1,4-naphthoquinones against oesophageal cancer cells. *Eur J Med Chem*. 2013 Apr; 62: 98–110. doi: 10.1016/j.ejmech.2012.12.048.

41. Zhang C., Qu, Y., Niu B. Design, synthesis and biological evaluation of lapachol derivatives possessing indole scaffolds as Topoisomerase I inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2016 Nov 15; 24(22): 5781–5786. doi: 10.1016/j.bmc.2016.09.034.

42. Jeon K.H., Yu H.B., Kwak S.Y., Kwon Y., Na Y. Synthesis and Topoisomerases inhibitory activity of heteroaromatic chalcones. *Bioorg Med Chem*. 2016 Nov 15; 24(22): 5921–5928. doi: 10.1016/j.bmc.2016.09.051.

43. Chen T.W., Tsai K.D., Yang S.M., Wong H.Y., Liu Y.H., Cherrng J., Chou K.S., Wang Y.T., Cuizon J., Cherrng J.M. Discovery of a Novel Anti-Cancer Agent Targeting Both Topoisomerase I & II as Well as Telomerase Activities in Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells In Vitro and In Vivo: Cinnamomum verum Component Cuminaldehyde. *Curr. Cancer Drug Targets*. 2016; 16(9): 796–806.

44. Rao S.A.V., Vishnu M.V.P.S.V., Reddy N.V.S., Reddy T.S., Shaik S.P., Bagul Ch., Kamal A. Synthesis and biological evaluation of imidazopyridinyl-1,3,4-oxadiazole conjugates as apoptosis inducers and Topoisomerase IIa inhibitors. *Bioorg Chem*. 2016 Dec; 69: 7–19. doi: 10.1016/j.bioorg.2016.09.002.

45. Riddell I.A., Park G.Y., Agama K., Pommier Y., Lippard S.J. Phenanthriplatin Acts as a Covalent Topoisomerase II Poison. *ACS Chem Biol*. 2016 Nov 18; 11(11): 2996–3001. doi: 10.1021/acschembio.6b00565.

46. Zhang B., Li X., Li B., Gao C., Jiang Y. Acridine and its derivatives: a patent review (2009–2013). *Expert Opin Ther Pat*. 2014 Jun; 24(6): 647–64. doi: 10.1517/13543776.2014.902052.

47. Matsumoto H., Yamashita T., Tahara S., Hayakawa Sh., Wada K., Tomiok A. Design, synthesis, and evaluation of DNA Topoisomerase II-targeted nucleosides. *Bioorg Med Chem*. 2017 Aug 1; 25(15): 4133–4144. doi: 10.1016/j.bmc.2017.06.001.

48. Savić I., Jambon S., Pavelić S.K., Markova-Car E., Ilić N., Depauw S., Cordonnier D. M.-H., Karminski-Zamola G. Synthesis, antitumor activity and DNA binding features of benzothiazolyl and benzimidazolyl substituted isoindolines. *Bioorg Med Chem*. 2018 May 1; 26(8): 1950–1960. doi: 10.1016/j.bmc.2018.02.045.

49. Meier C., Steinhauer T.N., Koczian F., Plitzko B., Jarolim K., Girreser U., Braig S., Marko D., Vollmar A.M., Clement B. A Dual Topoisomerase Inhibitor of Intense Pro-Apoptotic and Antileukemic Nature for Cancer Treatment. *ChemMedChem*. 2017 Mar 7; 12(5): 347–352. doi: 10.1002/cmdc.201700026.

50. Doxorubicin hydrochloride. *European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)* 9th Edition. 2016. 2323.

51. Cutts S.M., Nudelman A., Rephaeli A., Phillips D.R. The power and potential of doxorubicin-DNA adducts. *IUBMB Life*. 2005 Feb; 57(2): 73–81. doi: 10.1080/15216540500079093.

52. Amin M., Pourshohdab A., Kheirollah A., Afrakhtehb M., Fatollah Gholami-Borujenif F., Zeinalid M., Jamalane M. Specific delivery

of idarubicin to HER2-positive breast cancerous cell line by trastuzumab-conjugated liposomes. *J Drug Delivery Sci Technol*. 2018; 47: 209–214. doi: 10.1016/j.jddst.2018.07.017.

53. *Заведос*. Официальная инструкция по применению. 2011. [Интернет]. URL: https://medi.ru/instrukciya/zavedos_8292/ (дата обращения: 01.04.2019). [*Zavedos*. Official instructions for use. 2011. [Internet]. URL: https://medi.ru/instrukciya/zavedos_8292/ (cited 01.04.2019). (in Russian)].

54. Деженкова Л.Г., Тевяшова А.Н., Олсуфьева Е.Н., Трещалин И.Д., Штиль А.А., Преображенская М.Н. Антрациклиновые антибиотики и их производные – ингибиторы топоизомеразы I. *Биоорганическая химия*. 2008; 34(3): 430–432. [*Dezhenkova L.G., Tevyashova A.N., Olsuf'eva E.N., Treshchalina I.D., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N.* Anthracycline antibiotics and their derivatives, inhibitors of topoisomerase I. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2008; 34(3): 430–432. (in Russian)]. doi: 10.1134/S1068162008030230.

55. Vicker N., Burgess L., Chuckowree I.S., Dodd R., Folkes A.J., Hardick D.J., Hancox T.C., Miller W., Milton J., Sohal S., Burgess L., Milton J., Sohal S., Wang Sh., Wren S.P., Charlton P.A. Dangerfield W., Lid-dle Ch., Mistry P., William A.J., Denny A. Novel angular benzophenazines: dual topoisomerase I and topoisomerase II inhibitors as potential anticancer agents. *J. Med. Chem.* 2002; 45(3): 721–739. doi: 10.1021/jm010329a.

56. Щекотихин А.Е., Тихомиров А.С., Синкевич Ю.Б., Дьяконов Л.Г., Резников М.И., Трещалина Е.М., Кодо Л., Штиль А.А., Преображенская М.Н. Мультитаргетные ингибиторы опухолевого роста на основе линейных гетероаренантрацендионов. Патент РФ № 2527273. [*Shekotchikhin A.E., Tikhomirov A.S., Sinkevich Y.B., Diankov L.G., Reznikov M.I., Treshalina H.M., Xodo L., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N.* Multitargeted inhibitors of tumor growth based on linear heterooligomerization. Russian patent No. 2527273. (in Russian)].

57. *Shchekotikhin A.E., Glazunova V.A., Dezhenkova L.G., Shevtsova E.K., Traven V.F., Balzarini J., Huang H.S., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N.* The first series of 4,11-bis[(2-aminoethoxy)amino]anthra[2,3-b]furan-5,10-diones: Synthesis and anti-proliferative characteristics. *Eur J Med Chem*. 2011 Jan; 46(1): 423–8. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.11.017.

58. *Shchekotikhin A.E., Dezhenkova L.G., Tsvetkov V.B., Luzikov Y.N., Volodina Y.L., Tatarskiy Jr V.V., Kalinina A.A., Treshalin M.I., Treshalina H.M., Romanenko V.I., Kaluzhny D.N., Kubbutat M., Schols D., Pommier Y., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N.* Discovery of antitumor anthra[2,3-b]furan-3-carboxamides: Optimization of synthesis and evaluation of antitumor properties. *Eur J Med Chem*. 2016 Apr 13; 112: 114–129. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.01.050.

59. Miglietta G., Cogoi S., Marinello J., Capranico G., Tikhomirov A.S., *Shchekotikhin A.E., Xodo L.E.* RNA G-quadruplexes in Kirsten ras (KRAS) oncogene as targets for small molecules inhibiting translation. *J Med Chem*. 2017 Dec 14; 60(23): 9448–9461. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00622.

60. *Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Lee Y.H., Chen Y.A., Yeh C.A., Tatarskiy V.V., Jr, Dezhenkova L.G., Glazunova V.A., Balzarini J., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N., Chueh P.J.* Synthesis and Characterization of 4,11-Diaminoanthra[2,3-b]furan-5,10-diones: Tumor Cell Apoptosis through tNOX-Modulated NAD(+)/NADH Ratio and SIRT1. *J Med Chem*. 2015 Dec 24; 58(24): 9522–34. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00859.

61. *Treshalina H.M., Romanenko V.I., Kaluzhny D.N., Treshalin M.I., Nikitin A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E.* Development and pharmaceutical evaluation of the anticancer Anthra[2,3-b]furan-Cavitron complex, a prototypic parenteral drug formulation. *Eur J Pharm Sci*. 2017 Nov 15; 109: 631–637. doi: 10.1016/j.ejps.2017.09.025.

62. *Tikhomirov A.S., Lin C.-Y., Volodina Y.L., Dezhenkova L.G., Tatarskiy V.V., Schols D., Shtil A.A., Kaur P., Chueh P.J., Shchekotikhin A.E.* New antitumor anthra[2,3-b]furan-3-carboxamides: Synthesis and structure-activity relationship. *Eur J Med Chem*. 2018 Mar 25; 148: 128–139. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.02.027.

63. *Shchekotikhin A.E., Dezhenkova L.G., Susova O.Y., Glazunova V.A., Luzikov Y.N., Sinkevich Y.B., Buyanov V.N., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N.* Naphthoindole-based analogues of tryptophan and tryptamine: synthesis and cytotoxic properties. *Bioorg Med Chem*. 2007; 15: 2651–2659. doi: 10.1016/j.bmc.2007.01.034.

64. *Щекотихин А.Е., Трещалина Е.М., Трещалин И.Д.* Пероральные противоопухолевые средства и способы лечения онкологических заболеваний. Патент РФ № 2639479. [*Shchekotikhin A.E., Treshalina H.M., Treshalin I.D.* Oral antineoplastic agents and methods of treatment of oncological diseases. Patent RF No 2639479. (in Russian)].

65. *Переверзева Э.Р., Трещалин М.И., Еремкин Н.В., Щекотихин А.Е., Трещалин И.Д.* Токсикологическая характеристика нового противоопухолевого мультитаргетного препарата антрафуран. Российский биотерапевтический журнал. 2017; 16(4): 80–4. [*Pereverzeva E.R., Treshalin M.I., Eremkin N.V., Shekotixin A.E., Treshalin I.D.* Toxicological characteristics of the new antitumoral multitarget preparation anthrafuram. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017; 16(4): 80–4. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-4-80-84.

Поступила/Received 06.05.19
Принята в печать/Accepted 05.06.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трещалин Михаил Иванович, научный сотрудник лаборатории химиотерапии и фармакологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе» (г. Москва, Россия). E-mail: funky@beatween.ru. ORCID: 0000-0002-5652-8686.

Неборак Екатерина Владимировна, доцент кафедры биохимии им. академика Т.Т. Березова, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9336-7041.

Трещалина Елена Михайловна, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета, НИИ ЭДито ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-3878-3958.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Mikhail I. Treshchalina, Researcher, Laboratory of Chemotherapy and Pharmacology, Gause Institute of New Antibiotics (Moscow, Russia). E-mail: funky@beatween.ru. ORCID: 0000-0002-5652-8686.

Ekaterina V. Neborak, Associate Professor, Department of Biochemistry, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9336-7041.

Helen M. Treshalina, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Cell Immunology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3878-3958.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Чернов В.И., Гончарова Н.М., Гольдберг В.Е., Дудникова Е.А., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Августинович А.В., Гольдберг А.В., Ермоленко Р.В., Попова Н.О., Симолина Е.И., Высоцкая В.В. Применение ПЭТ/КТ в диагностике, стадировании и мониторинге колоректального рака. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 67–77. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-67-77.

For citation: Chernov V.I., Goncharova N.M., Goldberg V.E., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Avgustinovich A.V., Goldberg A.V., Ermolenko R.V., Popova N.O., Simolina E.I., Vysotskaya V.V. The value of PET/CT in the diagnosis, staging and monitoring of colorectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 67–77. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-67-77.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЭТ/КТ В ДИАГНОСТИКЕ, СТАДИРОВАНИИ И МОНИТОРИНГЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

В.И. Чернов, Н.М. Гончарова, В.Е. Гольдберг, Е.А. Дудникова, Р.В. Зельчан, А.А. Медведева, И.Г. Синилкин, О.Д. Брагина, А.В. Августинович, А.В. Гольдберг, Р.В. Ермоленко, Н.О. Попова, Е.И. Симолина, В.В. Высоцкая

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: chernov@tnimc.ru

Аннотация

Цель исследования – представить современные данные об эффективности применения позитронной эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ) для диагностики, оценки распространенности и мониторинга колоректального рака (КРР). **Материал и методы.** Проведён поиск литературных источников, опубликованных в базах данных Medline, Pubmed и др. по данной проблеме. Было найдено 70 источников, посвященных изучению результатов клинических исследований диагностических возможностей ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ с ^{18}F -ФДГ). **Результаты.** Представлены данные о возможности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в визуализации первичного опухолевого очага, диагностике лимфогенных и отдаленных метастазов, при оценке эффективности противоопухолевого лечения при КРР. **Заключение.** Данный обзор литературы показал, что ^{18}F -ФДГ ПЭТ является перспективным методом обследования пациентов с КРР и может быть рекомендован в качестве дополнительного исследования в тех случаях, когда другие методы лучевой диагностики не дают однозначного ответа. Кроме того, ^{18}F -ФДГ ПЭТ является наиболее чувствительным методом в выявлении метастазов КРР в печень, дающим возможность оценивать эффективность терапевтических и хирургических вмешательств, а также прогнозировать течение опухолевого процесса на ранних сроках после начала лечения. Актуальной остается разработка новых РФП, которые позволят повысить доступность использования методов ядерной медицины для диагностики, стадирования, мониторинга и прогноза лечения КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, позитронная эмиссионная компьютерная томография, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза, первичная диагностика, метастазирование в печень, химиотерапия, лучевая терапия.

THE VALUE OF PET/CT IN THE DIAGNOSIS, STAGING AND MONITORING OF COLORECTAL CANCER

V.I. Chernov, N.M. Goncharova, V.E. Goldberg, E.A. Dudnikova, R.V. Zelchan, A.A. Medvedeva, I.G. Sinilkin, O.D. Bragina, A.V. Avgustinovich, A.V. Goldberg, R.V. Ermolenko, N.O. Popova, E.I. Simolina, V.V. Vysotskaya

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Science, Tomsk, Russia
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: chernov@tnimc.ru

Abstract

The purpose of the study was to provide up-to-date data on the efficacy of positron emission computed tomography (PET) for the diagnosis, assessment of tumor extension and monitoring of colorectal cancer. **Material and Methods.** The Medline and Pubmed databases were used for searching for publications devoted to clinical trials of diagnostic value of PET with ^{18}F -Ftodesoxyglucose (PET with ^{18}F -FDG). **Results.** Data on the value of PET with ^{18}F -FDG in visualization of the primary tumor, detection of lymph node and distant metastases and assessment of the treatment response in patients with colorectal cancer were presented. **Conclusion.** PET with ^{18}F -FDG was shown to be a promising imaging method for colorectal cancer. It is the most sensitive method in the detection of liver metastases. ^{18}F -FDG PET is particularly superior to CT and MET in the ability to assess tumor response to treatment and predict early tumor response to therapy. The development of new radiopharmaceuticals for the diagnosis, staging, monitoring and prediction of colorectal cancer is of great importance.

Key words: colorectal cancer, positron emission computed tomography, ^{18}F -Ftodesoxyglucose, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-thio-D-glucose, primary diagnosis, liver metastasis, chemotherapy, radiation therapy.

Колоректальный рак (КРР) является третьим по частоте злокачественным новообразованием у мужчин и женщин. По данным Американской ассоциации клинической онкологии (The American Society of Clinical Oncology), ежегодно в США регистрируется около 149 тыс. новых случаев КРР и около 50 тыс. пациентов в год умирают от этого заболевания, что составляет 10 % новых случаев и 8 % всех случаев смерти от рака [1]. В России ежегодно регистрируется около 50 тыс. новых случаев КРР. За последние 20 лет эта патология в структуре онкологической заболеваемости населения РФ переместилась с 6-го на 3-е место.

На начальных стадиях КРР, как правило, жалобы у пациентов отсутствуют либо имеется скудная специфическая симптоматика (изменение стула, общий дискомфорт в животе, необъяснимая потеря веса, повышенная усталость), в связи с этим трудно переоценить важность широкого внедрения скрининговых программ диагностики этой патологии. Колоноскопия является наиболее информативным методом диагностики КРР, позволяющим непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования. В процессе исследования обычно выполняют несколько (3–5) биопсий стандартными эндоскопическими щипцами. Чувствительность и специфичность метода возрастают при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной эндоскопии (NBI), хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики) [2].

Ирригоскопия применяется в качестве дополнения к колоноскопии в случаях, когда по анатомическим причинам не удастся визуализировать правую половину кишечника либо у больных с множественными аденомами и высоким риском КРР. Дополнительные методики могут улучшить результаты: виртуальная колоноскопия способна более точно определить местоположение опухоли,

что дает важную диагностическую информацию при планировании лапароскопической резекции кишки. Кроме того, данный метод способен выявить вторичные опухоли и аденомы у пациентов со стенозирующими образованиями дистальных отделов толстой кишки, затрудняющими эндоскопическую визуализацию.

МРТ малого таза обычно выполняют перед планированием химиолучевой терапии и перед хирургическим лечением. Это исследование позволяет определить локализацию опухоли, ее протяженность и глубину инвазии, оценить состояние регионарных лимфатических узлов. Кроме того, МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием выполняется при планировании резекции печени в тех случаях, когда КТ не позволяет определить распространенность метастатического процесса в печени. Современные режимы МРТ с использованием диффузновзвешенных изображений позволяют повысить информативность проводимого исследования.

В большинстве развитых стран КТ органов брюшной полости и грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при КРР. На практике данные исследования могут быть отчасти заменены комплексным УЗИ органов брюшной полости и рентгенографией грудной клетки в двух проекциях у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса. Трансректальное УЗИ нашло применение при планировании местного иссечения малых раков прямой кишки и оценке вовлечения запирающего аппарата. Метод позволяет с высокой достоверностью определить глубину инвазии опухоли (Т-стадия), особенно при ранних (T1–2) стадиях заболевания.

В случае высокой вероятности отдаленного метастазирования рекомендуется выполнять лапароскопию с целью выявления диссеминации опухоли по брюшине и остеосцинтиграфию – для визуализации поражения костей скелета. Биопсию метастазов, выявленных по данным КТ или МРТ, обычно выполняют под контролем УЗИ/КТ в тех

случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.

Таким образом, лучевые методы исследования играют ключевую роль в определении распространенности опухолевого процесса и в динамическом наблюдении за такими пациентами. К основным преимуществам этих методов относятся их доступность для практического здравоохранения и высокое пространственное разрешение. С другой стороны, многочисленные клинические исследования свидетельствуют о недостаточно высокой специфичности «анатомических» методик [2–4], позволяющих выявить лишь структурные изменения [7, 8].

Разработка и внедрение в клиническую практику методов ядерной медицины (однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/КТ)) позволили сделать значительный шаг в решении рассматриваемой проблемы. Радионуклидная визуализация дает возможность регистрировать физиологические и патологические процессы, протекающие в организме [8–13]. Методы обладают высокой чувствительностью в диагностике злокачественных новообразований, однако имеют определенные недостатки. В частности, их изолированное применение затрудняет определение анатомической локализации опухоли. В течение многих лет врачи-диагносты для интерпретации результатов прибегали к простому визуальному сравнению результатов ПЭТ с КТ или МРТ либо использовали методы компьютерного совмещения изображений различных модальностей. Такой подход значительно увеличивает время анализа данных, а точность совмещения носит вероятностный характер [14, 15]. Большинство компьютерных алгоритмов, используемых с этой целью, создавались для конкретных органов или областей тела, что также ограничивает возможности их широкого применения. Аппаратное совмещение позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии используется в клинической практике уже более 20 лет. Метод позволяет за одно обследование одновременно определять и морфологические и функциональные изменения, что дает возможность повысить диагностическую эффективность каждой из указанных модальностей.

Наиболее популярным РФП для визуализации злокачественных новообразований является ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), с ней проводится более 95 % всех ПЭТ-исследований. Накопление этого РФП в клетке прямо пропорционально экспрессии пептидного переносчика глюкозы и хорошо коррелирует с уровнем активности гексокиназы II. Этот фермент реализует обмен гидроксильной группы глюкозы на фосфатный комплекс аденозинтрифосфата. Фосфорилированный метаболит теряет способность проникать через клеточную мембрану и остается интрацеллюлярно. Таким

образом, указанный РФП, в отличие от глюкозы, проникая внутрь клетки, принимает участие только в начальных этапах гликолиза и не подвергается дальнейшему метаболизму, за счет этого происходит его активное накопление в клетке, так называемый феномен «метаболической ловушки». Высокое соотношение уровня аккумуляции РФП «опухоль/фон» достигается за счет заметно более высокой экспрессии белка-переносчика глюкозы и активности гексокиназы II в малигнизированных клетках. При этом биологическая активность новообразования тесно связана с уровнем метаболического захвата глюкозы.

К преимуществам ^{18}F -ФДГ относится оптимальный период полураспада ^{18}F ($T_{1/2}=110$ мин). С одной стороны, этого времени достаточно для синтеза РФП без существенного снижения радиоактивности, с другой – этот ультракороткоживущий изотоп обеспечивает минимальную лучевую нагрузку на организм пациента, сравнимую с низкодозными рентгеновскими исследованиями. Кроме того, указанное соединение не вызывает аллергических реакций.

Являясь неспецифическим туморотропным РФП, ^{18}F -ФДГ активно накапливается в очагах воспаления и инфекции за счет поглощения макрофагами. Таким образом, в ряде случаев дифференциальная диагностика воспалительных и опухолевых процессов может быть затруднена. При интерпретации результатов исследования необходимо учитывать физиологическую аккумуляцию ^{18}F -ФДГ, которая в норме накапливается в коре головного мозга, лимфоидной ткани кольца Вальдейера, миокарде, чашечно-лоханочной системе почек и мочевом пузыре. Кроме того, умеренная аккумуляция ^{18}F -ФДГ отмечается в паренхиме печени и стенках желудка. Следует помнить о том, что физиологическое фрагментарное накопление РФП в кишечнике может явиться источником ложноположительных результатов при обследовании пациентов с подозрением на КРР.

В клинической практике ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может быть использована для первичной диагностики КРР, стадирования заболевания, динамического наблюдения на этапах лечения, выявления рецидивов и прогрессирования патологического процесса, а также прогноза течения злокачественного новообразования. Кроме того, метод нашел применение для планирования лучевой терапии КРР.

Первичная диагностика КРР

На данный момент нет единого мнения о целесообразности применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для первичной диагностики КРР. Дело в том, что диффузное физиологическое накопление этого РФП в желудочно-кишечном тракте наблюдается довольно часто. Кроме того, причиной повышенной аккумуляции ^{18}F -ФДГ могут стать воспалительные процессы, а также прием некоторых лекарственных

ных средств, например метформина, который значительно усиливает поглощение РФП толстой и в меньшей мере тонкой кишкой [16]. Вместе с тем визуализация очаговых образований является показанием для более тщательного обследования, поскольку с большей долей вероятности свидетельствует о наличии онкологического процесса. В 75–88 % случаев фокальные накопления РФП в ободочной кишке связаны со злокачественными или предраковыми образованиями, подтвержденными эндоскопическим исследованием, из которых 28–67 % являются предраковыми процессами, 20–46 % составляют аденокарциномы и 13–30 % – доброкачественные опухоли [17].

Стадирование КРР

Метастазы в печени встречаются приблизительно у 50–60 % пациентов с КРР, при этом примерно у трети из них они выявляются уже при постановке первичного диагноза [18]. Во многих странах ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ нашла широкое применение для оценки состояния печени и визуализации внепеченочных метастазов у пациентов с первичной колоректальной карциномой. Метод активно используется для определения возможности радикальной хирургической резекции выявленных метастазов. В метаанализе 18 статей, подготовленных на основе обследования 1059 пациентов с КРР, были исследованы диагностические возможности применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для визуализации метастазов в печени в сравнении с другими модальностями (КТ и МРТ) и влияние ^{18}F -ФДГ ПЭТ на тактику лечения таких больных. В работе использовались статистические методы, основанные на анализе количества пациентов (РВА – patient-based analysis) и пораженных участков печени (ЛВА – lesion-based analysis). Чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении печеночных метастазов по данным РВА оказались равными – 93 %. Для ЛВА эти величины составили 60 и 79 % соответственно. В результате ROC-анализа площадь под кривой для РВА достигала 0,97, в то время как для ЛВА – 0,67. Согласно РВА чувствительность ^{18}F -ФДГ ПЭТ уступала МРТ и КТ – 93, 100 и 98 %, а по данным ЛВА – 66, 89 и 79 % соответственно. При этом преимуществом ^{18}F -ФДГ ПЭТ оказалась более высокая по сравнению с МРТ и КТ специфичность как по данным РВА (81, 70 и 70 % соответственно), так и по результатам ЛВА (86, 81 и 67 % соответственно). Следует отметить, что результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ позволили предложить более эффективную тактику лечения у 24 % пациентов. С помощью ^{18}F -ФДГ ПЭТ у 32 % указанных пациентов удалось визуализировать внепеченочные метастазы. Средняя частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов составила 3,1 % и 1,3 % соответственно [19].

При исследовании органов брюшной полости и малого таза особую роль играет использование

совмещения ПЭТ и КТ для исключения неспецифического накопления ^{18}F -ФДГ в желудке, тонком и толстом кишечнике, а также в мочевыводящих путях. Так, в работе Bar-Shalom et al., выполненной на 204 пациентах, из которых у 34 человек были верифицированы опухоли желудочно-кишечного тракта, показано, что совмещение ^{18}F -ФДГ ПЭТ и КТ позволяет улучшить эффективность диагностики примерно у 50 % больных [20]. Значение мультимодальных ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ изображений особенно велико для интерпретации сомнительных очаговых образований с умеренно выраженной гиперметаболической активностью. В этих случаях ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ позволяет достоверно диагностировать доброкачественный процесс у 10 % пациентов и злокачественный в 5 % случаев. В указанном исследовании результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ повлияли на дальнейший диагностический поиск у 14 % больных, а из группы пациентов с желудочно-кишечными опухолями – у 20 %. Так, радионуклидное исследование позволило визуализировать локализации гиперметаболических очагов для биопсии первичной опухоли, метастатических узлов, хирургического лечения новообразования, а также определить показания к проведению химиотерапии. Сходное заключение было сделано исследователями из Вандербильтского университета на основании обследования 173 пациентов, включая 24 больных КРР [21].

Сопоставление результатов ПЭТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с КРР показало, что мультимодальное исследование позволяет в 2 раза уменьшить частоту выявления сомнительных очаговых образований и с 78 до 89 % увеличить количество больных с корректно установленной стадией заболевания [22]. Selzner et al. [23] проанализированы диагностические возможности КТ, выполненной с контрастным усилением (КУ) и ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ у 76 больных, перенесших резекцию печеночных метастазов. Следует отметить, что до хирургического вмешательства оба метода обладали сходной чувствительностью – 95 и 91 % соответственно. После удаления метастазов ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ существенно превосходил КУ КТ в выявлении внутривнепеченочных рецидивов по своей специфичности (50 % и 100 %, $p=0,04$). Чувствительность визуализации рецидива первичной опухоли для КУ КТ составила 53 %, в то время как для ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ – 93 % ($p=0,03$). С помощью КУ КТ не удалось обнаружить примерно треть внепеченочных метастазов (чувствительность – 64 %), для ПЭТ/КТ число ложноотрицательных результатов составило 11 % (чувствительность – 89 %) ($p=0,02$). Результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ позволили внести коррективы в тактику лечения у 21 % больных.

Выполненное J.D. Soyka et al. сравнение стандартной ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и КУ ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ показало перспективность использования последней у пациентов с КРР. Дело в том, что контрастное

усиление позволило получить дополнительную информацию у 39 из 54 (72 %) обследованных, при этом у 23 (42 %) пациентов была внесена коррекция в тактику лечения, что было связано с более точной визуализацией локализации печеночных метастазов и определением показаний к их резекции. К преимуществу КУ ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ можно отнести и более высокую точность выявления поражения лимфатических узлов по сравнению со стандартной ПЭТ/КТ (79 и 70 % соответственно, $p>0,05$) [24, 25].

Влияние ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ на тактику диагностики и лечения КРР

Согласно метаанализу R.H. Huebner et al., ^{18}F -ФДГ ПЭТ оказывало влияние на тактику диагностики и лечения КРР у 29 % (102/349) пациентов [26]. Сходные результаты были обнаружены и в более крупном исследовании S.S. Gambhir et al. (915 больных), в котором показано, что выполнение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволяет внести такую коррекцию в 32 % случаев [27]. Еще чаще результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ влияли на тактику ведения пациентов в работе J. Meta et al., так, стадия заболевания изменилась у 42 % больных КРР (в 80 % была повышена, в 20 % снижена), кроме того, в 60 % случаев было скорректировано лечение. В целом удалось избежать крупных хирургических вмешательств у 41 % больных, которым резекция метастазов печени была противопоказана [27].

В исследовании T.J. Ruers et al. на основании анализа 51 пациента с КРР, отобранных с помощью традиционных методов диагностики для оперативного лечения печеночных метастазов, было установлено, что выполнение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ влияет на решение о целесообразности хирургического вмешательства в 20 % случаев, как правило, в связи с визуализацией дополнительных внепеченочных очагов [28]. В. Wiering et al. также было доказано преимущество ПЭТ с ^{18}F -ФДГ по сравнению с КТ в связи с более высокой специфичностью диагностики печеночных (96 и 84 %) и внепеченочных (91 и 61 % соответственно) метастазов. При этом ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволила скорректировать лечение у 31 % больных [30].

По сравнению с традиционными методами диагностики ^{18}F -ФДГ ПЭТ обладает большей эффективностью в прогнозе КРР. В многоцентровом проспективном исследовании A.M. Scott et al. [31] было проведено сравнение двух групп пациентов с КРР: больные с признаками рецидива первичной опухоли и лица с потенциально резектабельными легочными и печеночными метастазами. Выполнение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ визуализировало дополнительные гиперметаболические очаги (по сравнению со стандартным протоколом обследования) у 48 % пациентов первой группы и у 44 % – второй. Эти находки позволили рекомендовать изменение тактики лечения у 66 % (первая группа) и 49 %

(вторая группа) больных. Рекомендованное с учетом данных ПЭТ лечение было реализовано в 96 % случаев. Наблюдение за пациентами в течение 12 мес выявило прогрессирование заболевания в первой группе: у 61 % больных с наличием дополнительных, по данным ПЭТ, пораженных участков и у 36 % лиц, у которых результаты ПЭТ и стандартного исследования совпадали ($p=0,04$). Для второй группы эти значения соответствовали 66 и 39 % ($p=0,01$).

В работе Strasberg et al. [32] была проанализирована выживаемость пациентов, отобранных на резекцию печеночных метастазов с использованием ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. Было установлено, что в этой группе больных общая (77 %) и безрецидивная (40 %) трехлетняя выживаемость оказалась значительно выше, чем у пациентов, отбор на хирургическое лечение которых осуществлялся на основе стандартных исследований. Этой же группой авторов [33] показано, что использование ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при определении показаний к оперативному вмешательству по поводу печеночных метастазов позволяет повысить общую пятилетнюю выживаемость с 30 % (при использовании традиционных методов) до 58 %. Столь значимый результат авторы объясняют высокой диагностической эффективностью ПЭТ, позволяющей выявить скрытую патологию, которая является противопоказанием к проведению операции.

Еще в одном исследовании значения методов ядерной медицины для отбора больных на резекцию метастазов КРР было установлено, что по сравнению со стандартным подходом (I группа) дополнительное применение ПЭТ (II группа) снижало количество лиц с показанием к такому вмешательству с 28 до 19 %. Тем не менее авторы не обнаружили значимых различий между I и II группами по показателям общей (57 и 60 %) и безрецидивной (23 и 31 % соответственно) выживаемости [34].

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ

в оценке результатов химиотерапии

Выполнение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ играет важную роль в оценке эффективности химиотерапии у больных диссеминированным КРР. Системная химиотерапия 5-фторурацилом доказала свою эффективность в паллиативном лечении и увеличении продолжительности жизни этих пациентов. В то же время препарат показал свою эффективность лишь у 10–20 % больных [35]. В исследовании Findley et al. [36] показано, что ПЭТ позволяет отличить респондеров от нереспондеров через 4–5 нед после начала лечения 5-фторурацилом с помощью оценки уровня аккумуляции ^{18}F -ФДГ. В ряде работ проанализировано диагностическое значение различных методов в выявлении печеночных метастазов у пациентов с неoadъювантной химиотерапией (НАХТ) и без нее [37–40]. Согласно этим данным,

как КТ, так и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ не обладают высокой чувствительностью в визуализации печеночных метастазов при проведении НАХТ (65–92 % и 49–62 % соответственно). При этом КТ имеет преимущество перед ПЭТ в диагностике очагов небольших размеров. Нормализация аккумуляции ^{18}F -ФДГ в метастазах под влиянием НАХТ наблюдалась лишь в 15 % случаев и сопровождалась лечебным патоморфозом IV степени [41].

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности радиотерапии КРР

Известно, что радиотерапия в сочетании с химиотерапевтическим лечением увеличивает общую выживаемость больных КРР [42]. По сравнению с КТ ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволяет с большей точностью планировать лечение, максимально приближая облучаемый объем к конфигурации метаболически активной опухоли ткани [43]. В работе Patel et al. исследован коэффициент сходства объема облучения опухоли у 6 больных с местнораспространенным КРР, определенного 4 радиотерапевтами по результатам КТ и ПЭТ/КТ. Показано, что ПЭТ/КТ обладает преимуществом перед КТ при планировании лучевой терапии (коэффициент сходства ПЭТ/КТ vs КТ – 0,81 vs 0,77; $p=0,013$) [44]. Более точное планирование облучения позволяет минимизировать облучение интактной ткани, сосредоточивая лучевое воздействие непосредственно на опухоли.

После радиотерапии воспаление и некроз зачастую затрудняют постановку дифференциального диагноза между остаточной опухолью и лучевыми реакциями. Непосредственно после завершения лучевого воздействия очаговая гиперфиксация ^{18}F -ФДГ может быть связана с воспалением, однако уже спустя 6 мес такие изменения, как правило, соответствуют рецидиву опухоли. На этих сроках чувствительность и специфичность метода составляют 84 и 88 % [45].

В исследовании Guillem et al. [46] показано, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, выполненная до начала лечения и спустя 4–5 нед после предоперационной химиолучевой терапии, позволяет объективизировать метаболический ответ опухоли. Те же авторы установили, что ПЭТ может быть использована для отдаленного прогноза заболевания у таких пациентов. При наблюдении в течение 42 мес обнаружено, что аккумуляция ^{18}F -ФДГ после радиотерапии снижалась у 69 % пациентов без рецидивов и у 37 % с рецидивами КРР [47].

Реакция опухоли на неоадьювантную лучевую терапию весьма вариабельна: у 15–27 % пациентов имеет место полная регрессия патологического процесса, в 54–75 % случаев отмечается частичный ответ, в то время как у остальных положительного эффекта лечения не наблюдается [48]. При полной регрессии опухоли, независимо от исходной Т- и N-стадии, больные имеют благоприятный прогноз

с редкими местными рецидивами и высокой продолжительностью жизни. Отсутствие хирургического вмешательства позволяет снизить частоту осложнений и улучшить качество жизни таких пациентов. В ряде работ показано, что снижение метаболизма глюкозы в ответ на радиотерапию предшествует уменьшению анатомического размера опухоли, поэтому ^{18}F -ФДГ ПЭТ обладает преимуществом перед КТ при оценке результатов лечения. В метаанализе 10 исследований, включающих 302 пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки, была изучена роль ^{18}F -ФДГ ПЭТ в оценке раннего ответа опухоли на лучевую терапию. ПЭТ, выполненная через 1–2 нед после начала лечения (ранняя ^{18}F -ФДГ ПЭТ), обладает высокой прогностической ценностью для оценки исхода лечения (чувствительность – 79 %, специфичность – 78 %) и предсказания снижения стандартизированного уровня захвата (Standardized Uptake Value, SUV) (чувствительность – 82 %, специфичность – 85 %) у таких больных [49]. Сходные результаты были получены в метаанализе, включающем 34 исследования и 1526 пациентов. Установлено, что ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ, выполненная на ранних сроках после начала химиолучевой терапии, обладает высокой прогностической точностью для определения исхода лечения (чувствительность – 73 %, специфичность – 77 %). Исследование, выполненное на этих сроках, позволяло с чувствительностью 84 % и специфичностью 81 % проводить рестадирование заболевания. Авторы сравнили прогностическую значимость метода у лиц с полной регрессией опухоли и у пациентов с так называемым большим ответом (major response). В эту группу вошли больные с III и IV степенью лечебного патоморфоза. Выделение указанной группы является вполне оправданным, поскольку редкие опухолевые клетки на фоне фиброзной ткани (III степень лечебного патоморфоза) не могут визуализироваться с помощью ПЭТ. Оказалось, что по показателю чувствительности прогностическая значимость ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ в этих группах достоверно не различалась (74 % – при полной регрессии опухоли и 71 % – при большом ответе). Оптимальным сроком выполнения ранней ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ является 1,5 нед после начала лечения, для окончательной оценки результатов радиотерапии – 6,5 нед [50].

Кроме того, показано, что ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ обладает высокой значимостью при оценке таргетной терапии, брахитерапии, радиочастотной абляции и артериальной химиоэмболизации у больных с нерезектабельными печеночными метастазами КРР [51]. В то же время метод обладает определенными ограничениями. Например, J.G. Guillem et al. не удалось установить преимуществ при разграничении полного и частичного ответа местнораспространенного КРР на неоадьювантную химиотерапию [52].

Роль ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в рестадировании КРР

Метод ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ обладает высокой диагностической ценностью при выявлении рецидивов КРР. В метаанализе М. Maas et al. показано, что ПЭТ/КТ и ПЭТ позволяют с большей точностью выявлять местные и отдаленные рецидивы КРР по сравнению с КТ (площадь под кривой – 94, 94 и 83 % соответственно) [53]. В другом метаанализе (11 сообщений, объединяющих 510 пациентов с подозрением на прогрессирование КРР) установлено, что чувствительность и специфичность ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ в диагностике рецидива составляют 90 и 80 %, а ПЭТ – 94 и 77 % соответственно [54]. Сходные результаты получены Y. Sanli et al. [55].

Дифференциальная диагностика рецидива с фиброзными и рубцовыми изменениями ткани после хирургического лечения и радиотерапии является сложной клинической задачей. При применении анатомических методов (КТ и МРТ) обычно используют динамическое наблюдение, однако и такой подход не обладает необходимой точностью. В работе E. Even-Sapir et al. при обследовании 30 пациентов, у которых после хирургической резекции КРР были выявлены очаги поражения в пресакральных и ретросакральных областях с помощью ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ с чувствительностью 100 % и специфичностью 96 %, удалось диагностировать местные рецидивы [56]. Метод радионуклидной индикации также с успехом применяется для визуализации рецидивов печеночных метастазов после тех или иных лечебных вмешательств. В этих ситуациях КТ и МРТ оказываются недостаточно информативными, поскольку посттерапевтические изменения печеночной ткани с помощью этих методов сложно отличить от остаточной опухоли или рецидива [57].

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в оценке результатов лечения метастазов печени

Наряду с системной химиотерапией и резекцией печени в последние годы для лечения печеночных метастазов все шире используют селективные малоинвазивные вмешательства (крио- и радиочастотная абляция), а также химиоэмболизацию и введение меченных ^{90}Y микросфер через а. hepatica. Патофизиологической основой такого подхода являются различия в кровоснабжении паренхимы печени, которое на 80 % идет за счет портальной вены и внутripеченочных метастазов, в которых 80 % кровотока осуществляется из системы печеночной артерии [58, 59].

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ обладает преимуществом перед КУ КТ в выявлении оставшейся после хирургического лечения опухоли и может быть использована для определения показаний к тому или иному малоинвазивному вмешательству. Радиочастотная абляция (РЧА) активно применяется при нерезектабельных печеночных метастазах размером менее 5 см.

Традиционные методы лучевой диагностики не позволяют дифференцировать остаточную опухоль от связанных с лечением изменений печеночной ткани. Контрастное усиление и морфологические изменения по периферии вызванного РЧА некроза могут сохраняться в течение 3 мес после процедуры как ответ на вызванную вмешательством гиперемию и последующую регенерацию. В этой ситуации ПЭТ имеет определенные преимущества перед КТ в выявлении рецидива. С другой стороны, неспецифическое накопление ^{18}F -ФДГ в зоне воспаления снижает специфичность диагностики рецидива или остаточной опухоли. Исследование, выполненное на лабораторных животных, позволяет предположить, что ПЭТ, выполненная непосредственно после РЧА до развития воспалительных процессов, даст возможность уверенно диагностировать злокачественную ткань, оставшуюся после лечения. По данным Wong et al. [60], в процессе наблюдения за пациентами после радиоэмболизации ^{90}Y -микросферами результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ лучше коррелировали с уровнем ракового эмбрионального антигена, чем КТ и МРТ.

Несмотря на высокую эффективность применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике, стадировании, мониторинге и прогнозе лечения КРР, применение этого метода в России ограничено его высокой стоимостью и недостаточным количеством ПЭТ-центров, которые располагаются преимущественно в центральных регионах страны. В связи с этим представляются актуальными научные исследования, направленные на разработку оригинальных РФП для метаболической визуализации КРР с помощью ОФЭКТ. Одним из таких перспективных индикаторов может стать $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТГ). Препарат был разработан в Томском НИМЦ и Томском политехническом университете, он не обладает токсичностью, кумулятивностью, алергизирующими свойствами и характеризуется высокой аккумуляцией в опухолевых клетках *in vivo* и *in vitro* [61–71]. Проведены первые клинические исследования этого РФП, показавшие перспективность его использования для диагностики злокачественных процессов [72]. Вместе с тем необходимо выполнение комплекса работ, направленных на изучение возможности применения этого инновационного отечественного РФП для диагностики, стадирования, мониторинга и прогноза лечения КРР.

Заключение

Таким образом, ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ успешно используется в клинической практике для визуализации региональных и отдаленных метастазов КРР. Метод обладает высокой точностью в диагностике внутри- и внекишечных рецидивов, а также диссеминации опухолевого процесса. Одновременное получение и сравнение анатомических (КТ) и функциональных изменений (ПЭТ) при прове-

дении совмещенного исследования существенно повышают точность метода. Кроме того, ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ является наиболее чувствительным методом в выявлении метастазов КРР в печень, что дает возможность оценивать эффективность лечебных вмешательств, а также прогнозировать течение и

развитие опухоли на ранних сроках после начала лечения. Вместе с тем актуальной остается разработка новых РФП, которые позволят повысить доступность использования методов ядерной медицины для диагностики, стадирования, мониторинга и прогноза лечения КРР.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures. Atlanta, Georgia, 2008. 72.
2. Алиев В.А., Артамонова Е.В., Барсуков Ю.А., Глебовская В.В., Гордеев С.С., Карачун А.М., Личиницер М.Р., Расулов А.О., Сагайдак И.В., Сидоров Д.В., Ткачев С.И., Трякин А.А., Федянин М.Ю., Шельгин Ю.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком прямой кишки. М., 2014. 15. [Aliiev V.A., Artamonov E.V., Barsukov Yu.A., Glebovskaya V.V., Gordееv S.S., Karachun A.M., Lichinitser M.R., Rasulov A.O., Sagaydak I.V., Sidorov D.V., Tkachev S.I., Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Shelygin Yu.A. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with rectal cancer. Moscow, 2014. 15. (in Russian)].
3. Портной Л.М., Вятчанин О.В. Лучевая диагностика опухолей четырех локализаций (легкого, молочной железы, желудка, толстой кишки) с организационно-методических позиций практического здравоохранения Российской Федерации. Вестник рентгенологии и радиологии. 2005; 4: 4–20. [Tailor L.M., Vyatchanin O.V. Radiological diagnostics of tumors of four localizations (lung, breast, stomach, colon) from the organizational and methodological positions of practical health care in the Russian Federation. Journal of radiology and nuclear medicine. 2005; 4: 4–20. (in Russian)].
4. Klutz P.G., Meltzer C.C., Villemagne V.L., Kinahan P.E., Chander S., Martinelli M.A., Townsend D.W. Combined PET-CT imaging in oncology: Impact on patient management. Clin Positron Imaging. 2000; 3(6): 223–230.
5. Усова А.В., Фролова И.Г., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С. Возможности МРТ в диагностике и оценке эффективности лечения рака прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2012; 5: 74–80. [Usova A.V., Frolova I.G., Afanasyev S.G., Tarasova A.S. Potential role of magnetic resonance imaging in diagnosis and assessment of treatment response in patients with rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2012; 5: 74–80. (in Russian)].
6. Meta J., Seltzer M., Schiepers C., Silverman D.H., Ariannejad M., Gambhir S.S., Phelps M.E., Valk P., Czernin J. Impact of 18F-FDG PET on managing patients with colorectal cancer: the referring physician's perspective. J Nucl Med. 2001 Apr; 42(4): 586–90.
7. Ruhlmann J., Oehr P., Biersack H.J. PET in Oncology. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2003. 11.
8. Delbeke D. Oncological application of FDG imaging. J Nucl. Med. 1999; 40(7): 1706–1716.
9. Goldberg H.I., Margulis A.R. Gastrointestinal radiology in the United States: an overview of the past 50 years. Radiology. 2000; 216(1): 1–7. doi: 10.1148/radiology.216.1.r00j1311.
10. Kinkel K., Lu Y., Both M., Warren R.S., Thoeni R.F. Detection of hepatic metastases from cancer of the gastrointestinal tract by using non invasive imaging methods (US, CT, MRI imaging, PET): a meta-analysis. Ibid. 2002; 224(6): 748–756.
11. Stokkel M.P., Draisma A., Pauwels E.K. Positron emission tomography with 2-[^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part IIIB: Therapy response monitoring in colorectal and lung tumours, head and neck cancer, hepatocellular carcinoma and sarcoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2001 May; 127(5): 278–85.
12. Osman M.M., Cohade C., Nakamoto Y., Marshall L.T., Leal J.P., Wahl R.L. Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. J Nucl Med. 2003 Feb; 44(2): 240–3.
13. Coleman R.E. Clinical PET in oncology. Clin. Posi. Imaging. 1998; 1(2): 15–30. doi: 10.1016/S1095-0397(97)00004-6.
14. Wahl R.L., Quint L.E., Cieslak R.D., Aisen A.M., Koeppe R.A., Meyer C.R. Anatomical tumor imaging: fusion of FDG PET with CT and MRI to localize foci of increased activity. J Nucl Med. 1993 Jul; 34(7): 1190–7.
15. Kostenikov N.A., Ryzhkova D.V., Stanzhevsky A.A., Tlostanova M.S., Balabanova A., Plotkin M., Sukhov V., Zaplatnikov K. Positron emission tomography. Springer-Verlag Berlin, 2013. doi: 10.1007/978-3-642-21120-1.
16. Gontier E., Fourme E., Wartski M., Blondet C., Bonardel G., Le Stanc E., Mantzarides M., Foehrenbach H., Pecking A.P., Alberini J.L. High and typical 18F-FDG bowel uptake in patients treated with metformin. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Jan; 35(1): 95–9.

17. Gauthé M., Richard-Molard M., Cacheux W., Michel P., Jouve J.L., Mitry E., Alberini J.L., Lièvre A.; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Role of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in gastrointestinal cancers. Dig Liver Dis. 2015 Jun; 47(6): 443–54. doi: 10.1016/j.dld.2015.02.005.
18. Ismaili N. Treatment of colorectal liver metastases. World J Surg Oncol. 2011 Nov 24; 9: 154. doi: 10.1186/1477-7819-9-154.
19. Maffione A.M., Lopci E., Bluemel C., Giammarile F., Herrmann K., Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of 18F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Jan; 42(1): 152–63. doi: 10.1007/s00259-014-2930-4.
20. Bar-Shalom R., Yefremov N., Guralnik L., Gaitini D., Frenkel A., Kuten A., Altman H., Keidar Z., Israel O. Clinical performance of PET/CT in the evaluation of cancer: Additional value for diagnostic imaging and patient management. J Nucl Med. 2003 Aug; 44(8): 1200–9.
21. Roman C.D., Martin W.H., Delbeke D. Incremental value of fusion imaging with integrated PET-CT in oncology. Clin Nucl Med 2005; 30: 470–477.
22. Cohade C., Osman M., Leal J., Wahl R.L. Direct comparison of FDG PET and PET-CT imaging in colorectal carcinoma. J Nucl Med. 2003 Nov; 44(11): 1797–803.
23. Selzner M., Hany T.F., Wildbrett P., McCormack L., Kadry Z., Clavien P.A. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? Ann Surg. 2004 Dec; 240(6): 1027–34.
24. Soyka J.D., Veit-Haibach P., Strobel K., Breitenstein S., Tschopp A., Mende K.A., Perez Lago M., Hany T.F. Staging pathways in recurrent colorectal carcinoma: Is contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT the diagnostic tool of choice? J Nucl Med. 2008 Mar; 49(3): 354–61. doi: 10.2967/jnumed.107.048249.
25. Tateishi U., Maeda T., Morimoto T., Miyake M., Arai Y., Kim E.E. Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging of rectal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007; 34: 1627–1634.
26. Huebner R.H., Park K.C., Shepherd J.E., Schwimmer J., Czernin J., Phelps M.E., Gambhir S.S. A metaanalysis of the literature for whole-body FDG PET detection of colorectal cancer. J Nucl Med. 2000; 41: 1177–1189.
27. Gambhir S.S., Czernin J., Schwimmer J., Silverman D.H., Coleman R.E., Phelps M.E. A tabulated review of the literature. J Nucl Med. 2001; 42 (suppl): 9S–12S.
28. Meta J., Seltzer M., Schiepers C., Silverman D.H., Ariannejad M., Gambhir S.S., Phelps M.E., Valk P., Czernin J. Impact of 18F-FDG PET on Managing Patients with Colorectal Cancer: The Referring Physician's Perspective. J Nucl Med. 2001 Apr; 42(4): 586–90.
29. Ruers T.J., Langenhoff B.S., Neeleman N., Jager G.J., Strijk S., Wobbes T., Corstens F.H.M., Oyen W.J.G. Value of positron emission tomography with [^{18}F] fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: A prospective study. J Clin Oncol 2002; 20: 388–395.
30. Wiering B., Krabbe P.F., Jager G.J., Oyen W.J., Ruers T.J. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. Cancer 2005; 15(104): 2658–2670.
31. Scott A.M., Gunawardana D.H., Kelley B., Stuckey J.G., Byrne A.J., Ramshaw J.E., Fulham M.J. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with recurrent colorectal cancer: Results of a multicenter prospective study. J Nucl Med. 2008 Sep; 49(9): 1451–7. doi: 10.2967/jnumed.108.051615.
32. Strasberg S.M., Dehdashti F., Siegel B.A., Drebin J.A., Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: A prospective database study. Ann Surg 2001; 233: 320–321. doi: 10.1097/0000658-200103000-00001.
33. Fernandez F.G., Drebin J.A., Linehan D.C., Dehdashti F., Siegel B.A., Strasberg S.M. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). Ann Surg 2004; 240: 438–447; discussion 447–450. doi: 10.1097/01.sla.0000138076.72547.b1.
34. Wiering B., Krabbe P.F., Dekker H.M., Oyen W.J., Ruers T.J. The role of FDG-PET in the selection of patients with colorectal liver

metastases. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 771–779. doi: 10.1245/s10434-006-9013-0.

35. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2005; 10: 250–261. doi: 10.1634/theoncologist.10-4-250.

36. Findlay M., Young H., Cunningham D., Iveson A., Cronin B., Hickish T., Pratt B., Husband J., Flower M., Ott R. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: Correlation with tumor response to fluorouracil. *J Clin Oncol*. 1996; 14: 700–8. doi: 10.1200/JCO.1996.14.3.700.

37. Akhurst T., Kates T.J., Mazumdar M., Yeung H., Riedel E.R., Burt B.M., Blumgart L., Jarnagin W., Larson S.M., Fong Y. Recent chemotherapy reduces the sensitivity of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1; 23(34): 8713–6. doi: 10.1200/JCO.2005.04.4222

38. Takahashi S., Kuroki Y., Nasu K., Nawano S., Konishi M., Nakagohri T., Gotohda N., Saito N., Kinoshita T. Positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose in evaluating colorectal hepatic metastasis down-staged by chemotherapy. *Anticancer Res*. 2006 Nov-Dec; 26(6C): 4705–11.

39. Carnaghi C., Tronconi M.C., Rimassa L., Tondulli L., Zuradelli M., Rodari M., Doci R., Luttman F., Torzilli G., Rubello D., Al-Nahhas A., Santoro A., Chiti A. Utility of 18F-FDG PET and contrastenhanced CT scan in the assessment of residual liver metastasis from colorectal cancer following adjuvant chemotherapy. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2007; 10(1): 12–5.

40. Lubezky N., Metser U., Geva R., Nakache R., Shmueli E., Klausner J.M., Even-Sapir E., Figer A., BenHaim M. The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: Comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg*. 2007 Apr; 11(4): 472–8. doi: 10.1007/s11605-006-0032-8.

41. Tan M.C., Linehan D.C., Hawkins W.G., Siegel B.A., Strasberg S.M. Chemotherapy-induced normalization of FDG uptake by colorectal liver metastases does not usually indicate complete pathologic response. *J Gastrointest Surg*. 2007 Sep; 11(9): 1112–9. doi: 10.1007/s11605-007-0218-8.

42. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С., Усова А.В., Самцов Е.Н. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии. *Сибирский онкологический журнал*. 2012; 6: 5–12. [Afanasyev S.G., Startseva Zh.A., Tarasova A.S., Usova A.V., Samstov E.N. Results of combined modality treatment including preoperative prolonged chemotherapy for rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2012. 6: 5–12. (in Russian)].

43. Anderson C., Koshy M., Staley C., Esiashvili N., Ghavidel S., Fowler Z., Fox T., Esteves F., Landry J., Godette K. PET-CT fusion in radiation management of patients with anorectal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Sep 1; 69(1): 155–62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.055.

44. Patel D.A., Chang S.T., Goodman K.A., Quon A., Thorndyke B., Gambhir S.S., McMillan A., Loo B.W.Jr., Koong A.C. Impact of integrated PET/ CT on variability of target volume delineation in rectal cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2007 Feb; 6(1): 31–6. doi: 10.1177/153303460700600105.

45. Moore H.G., Akhurst T., Larson S.M., Minsky B.D., Mazumdar M., Guillem J.G. A case controlled study of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of pelvic recurrence in previously irradiated rectal cancer patients. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 22–28. doi: 10.1016/S1072-7515(03)00337-5.

46. Guillem J.G., Puig-La Calle J.Jr., Akhurst T., Tickoo S., Ruo L., Minsky B.D., Gollub M.J., Klimstra D.S., Mazumdar M., Paty P.B., Macapinlac H., Yeung H., Saltz L., Finn R.D., Erdi Y., Humm J., Cohen A.M., Larson S. Colorectal Cancer 291 Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum*. 2000 Jan; 43(1): 18–24.

47. Guillem J.G., Moore H.G., Akhurst T., Klimstra D., Ruo L., Mazumdar M., Minsky B., Saltz L., Wong W., Larson S. Sequential preoperative fluorodeoxyglucose-Positron emission tomography assessment of response to preoperative chemoradiation: A means for determining longterm outcomes of rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 1–7. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.02.024.

48. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V., Das P., Rödel C., Kuo L.J., Calvo F.A., Garcia-Aguilar J., Glynn-Jones R., Haustermans K., Mohiuddin M., Pucciarelli S., Small W.Jr., Suárez J., Theodoropoulos G., Biondo S., Beets-Tan R.G., Beets G.L. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010 Sep; 11(9): 835–44. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.

49. Maffione A.M., Chondrogiannis S., Capirci C., Galeotti F., Fornasiero A., Crepaldi G., Grassetto G., Rampin L., Marzola M.C., Rubello D. Early prediction of response by 18F-FDG PET/CT during preoperative therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Oct; 40(10): 1186–94. doi: 10.1016/j.ejso.2014.06.005.

50. Maffione A.M., Marzola M.C., Capirci C., Colletti P.M., Rubello D. Value of 18F-FDG PET for Predicting Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Roentgenol*. 2015 Jun; 204(6): 1261–8. doi: 10.2214/AJR.14.13210.

51. Fendler W.P., Philippe Tiega D.B., Ilhan H., Paprottka P.M., Heinemann V., Jakobs T.F., Bartenstein P., Hacker M., Haug A.R. Validation of several SUV-based parameters derived from 18F-FDG PET for prediction of survival after SIRT of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Nucl Med*. 2013 Aug; 54(8): 1202–8. doi: 10.2967/jnumed.112.116426.

52. Guillem J.G., Ruby J.A., Leibold T., Akhurst T.J., Yeung H.W., Gollub M.J., Ginsberg M.S., Shia J., Suriawinata A.A., Riedel E.R., Mazumdar M., Saltz L.B., Minsky B.D., Nash G.M., Paty P.B., Temple L.K., Weiser M.R., Larson S.M. Neither FDG-PET Nor CT can distinguish between a pathological complete response and an incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a prospective study. *Ann Surg*. 2013 Aug; 258(2): 289–95. doi: 10.1097/SLA.0b013e318277b625.

53. Maas M., Rutten I.J., Nelemans P.J., Lambregts D.M., Cappendijk V.C., Beets G.L., Beets-Tan R.G. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis: imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Aug; 38(8): 1560–71. doi: 10.1007/s00259-011-1785-1.

54. Lu Y.Y., Chen J.H., Chien C.R., Chen W.T.L., Tsai S.C., Lin W.Y., Kao C.H. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2013; 28: 1039–1047.

55. Sanli Y., Kuyumcu S., Ozkan Z.G., Kilic L., Balik E., Turkmen C., Has D., Isik G., Asoglu O., Kapran Y., Adalet I. The utility of FDG-PET/CT as an effective tool for detecting recurrent colorectal cancer regardless of serum CEA levels. *Ann Nucl Med*. 2012 Aug; 26(7): 551–8. doi: 10.1007/s12149-012-0609-0.

56. Even-Sapir E., Parag Y., Lerman H., Gutman M., Levine C., Rabau M., Metser U. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology*. 2004; 232: 815–822.

57. Langenhoff B.S., Oyen W.J., Jager G.J., Strijk S.P., Wobbes T., Corstens F.H., Ruers T.J. Efficacy of fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in detecting tumor recurrence after local ablative therapy for liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2002 Nov 15; 20(22): 4453–8. doi: 10.1200/JCO.2002.12.134.

58. Афанасьев С.Г., Тузиков С.А. Нерезектабельные опухоли печени (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2006; 1: 49–54. [Afanasyev S.G., Tuzikov S.A. Inoperable liver tumors (literature review). *Siberian Journal of Oncology*. 2006; 1: 49–54. (in Russian)].

59. Lin M., Shon I.H., Wilson R., D'Amours S.K., Schlaphoff G., Lin P. Treatment response in liver metastases following 90Y SIR-spheres: An evaluation with PET. *Hepatogastroenterology*. 2007 Apr-May; 54(75): 910–2.

60. Wong C.Y., Salem R., Raman S., Gates V.L., Dworkin H.J. Evaluating 90Y-glass microsphere treatment response of unresectable colorectal liver metastases by [18F]FDG PET: a comparison with CT or MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Jun; 29(6): 815–20. doi: 10.1007/s00259-002-0787-4.

61. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Чойнзонов Е.Л. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 1(17): 220–231. [Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Bragina O.D., Choyzonov E.L. Nuclear medicine as a tool for diagnosis and targeted cancer therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 1(17): 220–231. (in Russian)].

62. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Чернов В.И. Диагностические радиофармацевтические препараты на основе производных глюкозы в современной онкологической практике. *Сибирский онкологический журнал*. 2018; 2(17): 71–81. [Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.V., Chernov V.I. Radiopharmaceuticals based on the glucose derivatives for tumor diagnosis. *Siberian Journal of Oncology*. 2018; 17(2): 71–81. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-71-81.

63. Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Попова Н.О., Гольдберг А.В. Позитронная эмиссионная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018; 6(63): 41–50. [Chernov V.I., Dudnikova E.A., Goldberg V.E., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G.,

Bragina O.D., Popova N.O., Goldberg A.V. Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas. 2018; 6(63): 41–50. (in Russian)].

64. Stasyuk E.S., Skuridin V.S., Ilina E.A., Rogov A.S., Nesterov E.A., Sadkin V.L., Larionova L.A., Varlamova N.V., Zelchan R.V. Development new radiopharmaceutical based on 5-thio-D-glucose labeled technetium-99m. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering 8. VIII International Scientific Conference «Issues of Physics and Technology in Science, Industry and Medicine», 2016. 012044.

65. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Скуридин В.С. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2015; S2: 45–47. [Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Bragina O.D., Skuridin V.S. Experience in developing innovative radiopharmaceuticals at the Tomsk Oncology Research Institute. Siberian Journal of Oncology. 2015; S2: 45–47. (in Russian)].

66. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д. Разработка радиофармпрепаратов для радионуклидной диагностики в онкологии. Медицинская визуализация. 2016; 2: 63–66. [Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Bragina O.D. Development Radiopharmaceuticals for Nuclear Medicine in Oncology. Medical Visualization. 2016; 2: 63–66. (in Russian)].

67. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., Чернов В.И., Стасюк Е.С., Тагирова Е.А., Скуридин В.С. Изучение общей острой токсичности нового радиофармпрепарата ^{99m}Tc-1-тио-D-глюкозы в эксперименте. Молекулярная медицина. 2019; 1(17): 58–64. [Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Bragina O.D., Sinilkin I.G., Chernov V.I., Stasyuk E.S., Tagirova E.A., Skuridin V.S. The study of the acute toxicity of new radiopharmaceuticals ^{99m}Tc-1-thio-D-glucose in the experiment. Molecular medicine. 2019; 1(17): 58–64. (in Russian)].

68. Zelchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Chernov V., Stasyuk E., Rogov A., Skuridin V. Study of potential utility of new radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose. AIP Publishing, 2016; 1760(1).

69. Zelchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Bragina O., Chernov V., Stasyuk E., Dergilev A. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2016; 012054.

70. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Чернов В.И., Стасюк Е.С., Ильина Е.А., Скуридин В.С. Изучение функциональной пригодности туморотропного радиофармпрепарата ^{99m}Tc-1-ТИО-6-глюкоза в эксперименте. Молекулярная медицина. 2018; 3(16): 54–57. [Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Chernov V.I., Stasyuk E.S., Ilina E.A., Skuridin V.S. The study of the functional suitability of the tumorotropic radiopharmaceutical ^{99m}Tc-1-TIO-6-glucose in the experiment. Molecular medicine. 2018; 3(16): 54–57. (in Russian)].

71. Zelchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Chernov V., Bragina O., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Larionova L., Skuridin V., Dergilev A. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering 8. VIII International Scientific Conference «Issues of Physics and Technology in Science, Industry and Medicine». 2016. 012054.

72. Чернов В.И., Дудникова Е.А., Зельчан Р.В., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Гольдберг В.Е., Гольдберг А.В., Фролова И.Г. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc-1-тио-D-глюкозой в диагностике и стадировании злокачественных лимфом: первый опыт использования. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17(4): 81–87. [Chernov V.I., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Goldberg V.E., Goldberg A.V., Frolova I.G. The first experience of using ^{99m}Tc-1-thio-D-glucose for single-photon emission computed tomography imaging of lymphomas. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17(4): 81–87. (in Russian)]. Doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-87.

Поступила/Received 12.04.19
Принята в печать/Accepted 6.06.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, руководитель отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546. SPIN-код: 6301-3612.

Гончарова Наталья Михайловна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): C-8911-2012. Author ID (Scopus): 7005773126. ORCID: 0000-0003-4753-5283. SPIN-код: 7587-0560.

Дудникова Екатерина Александровна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Зельчан Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, врач отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): C-8597-2012. Author ID (Scopus): 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781. SPIN-код: 2255-5282.

Медведева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): D-7455-2012. Author ID (Scopus): 57188995343. ORCID: 0000-0002-5840-3625. SPIN-код: 9110-1730.

Синилкин Иван Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7254-3474. Researcher ID (WOS): C-92822012. Author ID (Scopus): 6506263379. ORCID: 0000-0001-6351-6408.

Брагина Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: rungis@mail.ru. SPIN-код: 7961-5918. Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

Августинович Александра Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: aov862@yandex.ru. SPIN-код: 2952-6119

Гольдберг Алексей Викторович, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4415-0138. AuthorID (РИНЦ): 798797.

Ермоленко Роман Владимирович, аспирант отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Попова Наталья Олеговна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7672-1029.

Симолина Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-0549.

Высоцкая Виталина Васильевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6636-7192.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Science and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

Natalia M. Goncharova, MD, Junior Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Viktor E. Goldberg, MD, DSc, Professor, Head of Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Ekaterina A. Dudnikova, MD, Junior Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Roman V. Zelchan, MD, PhD, Radiologist, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. Researcher ID (WOS): C-8597-2012. Author ID (Scopus): 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.

Anna A. Medvedeva, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: tickayaaa@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): D-7455-2012. Author ID (Scopus): 57188995343. ORCID: 0000-0002-5840-3625.

Ivan G. Sinilkin, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): C-9282-2012. Author ID (Scopus): 6506263379. ORCID: 0000-0001-6351-6408.

Olga D. Bragina, MD, PhD, Junior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

Alexandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Researcher, Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Alexey V. Goldberg, MD, Junior Researcher, Department of Radiation Diagnostics, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre (Tomsk, Russia). SPIN-код: 4415-0138. AuthorID (РИНЦ): 798797. E-mail: agoldyyy@gmail.com.

Roman V. Ermolenko, MD, Postgraduate, Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Natalia O. Popova, MD, PhD, Senior Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Elena I. Simolina, MD, PhD, Researcher, Department of Chemotherapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Vitalina V. Vysotskaya, MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Урмонов У.Б., Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Черемисина О.В. Современные аспекты лечения рака пищевода. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 78–84. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-78-84.

For citation: Urmonov U.B., Dobrodeev A.Yu., Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Cheremisina O.V. Modern aspects of treatment of esophageal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 78–84. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-78-84.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА

У.Б. Урмонов, А.Ю. Добродеев, С.Г. Афанасьев,
А.В. Августинович, О.В. Черемисина

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: UrmonovUB@oncology.tomsk.ru

Аннотация

Цель исследования – представить современные данные о различных методах лечения раннего и местнораспространенного рака пищевода. **Материал и методы.** Проведен поиск доступных литературных источников, опубликованных в базах Pubmed, Medline, Elibrary, Cochrane Library, CyberLeninka, Global Health и др. Было найдено и проанализировано 123 источника, опубликованных с 2001 по 2018 гг. **Результаты.** Рак пищевода занимает седьмое место среди наиболее распространенных злокачественных новообразований в мире. Прогноз при раке пищевода считается благоприятным только на самых ранних стадиях заболевания. Применение эндоскопических технологий обеспечивает минимально инвазивный подход к лечению рака слизистой оболочки пищевода и значительно увеличивает выживаемость больных. Хирургическое лечение остается основным методом воздействия, однако при местнораспространенном раке пищевода требуется мультимодальный подход, включающий рациональное сочетание радикальной операции с химио- и/или лучевой терапией. Во многих странах предоперационная химиотерапия вошла в стандарт лечения при раке пищевода II–III стадии. Вместе с тем разработка и внедрение новых методов лечения рака пищевода до сих пор остается актуальной проблемой современной онкологии. На поздних стадиях заболевания основным методом лечения является паллиативная химио- или химиолучевая терапия. **Заключение.** До сих пор во всем мире выбор метода лечения рака пищевода остается актуальной проблемой и зависит от вида опухоли, стадии заболевания, функционального статуса пациента.

Ключевые слова: рак пищевода, хирургическое лечение, химиотерапия, химиолучевая терапия, выживаемость.

MODERN ASPECTS OF TREATMENT OF ESOPHAGEAL CANCER

U.B. Urmonov, A.Yu. Dobrodeev, S.G. Afanasyev,
A.V. Avgustinovich, O.V. Cheremisina

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: UrmonovUB@oncology.tomsk.ru

Abstract

The purpose of the study was to provide current data about various methods of treatment of early and locally advanced esophageal cancer. **Material and Methods.** A search was made on available literature sources published in the Pubmed, Medline, Elibrary, Cochrane Library, CyberLeninka, Global Health and other databases. 123 articles published from 2001 to 2018 were found and analyzed to write this review. **Results.** Esophageal cancer is the 7-th most common cancer worldwide. Esophageal cancer has a favorable

prognosis only in patients with early stage cancer. The use of endoscopic technology provides a minimally invasive approach to the treatment of esophageal cancer and significantly increases survival of patients. Surgical resection remains the mainstay of treatment for esophageal cancer. For patients with locally advanced esophageal cancer, a multimodal approach is required, including a rational combination of radical surgery with chemo and/or radiation therapy. In many countries, preoperative chemotherapy has entered the standard of treatment for II–III stages of esophagus cancer. However, the development of novel approaches to the treatment of esophageal cancer is of great importance. For advanced cancer patients, palliative chemo- or chemoradiotherapy remains the main treatment modality. **Conclusion.** The choice of the treatment option for esophageal cancer remains a challenging clinical problem and depends on the particular type of cancer, tumor stage, functional status of patients.

Key words: esophagus cancer, surgical treatment, chemotherapy, chemoradiotherapy, survival.

Актуальность

До настоящего времени рак пищевода (РП) остается одним из самых агрессивных злокачественных новообразований и занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Индекс агрессивности при РП (соотношение количества умерших к количеству заболевших) составляет 0,87 [2]. В 2018 г. в мире зарегистрированы 572 034 случая заболевания РП, и при этом смертность составила 508 585 случаев [1]. За последние 2–3 десятилетия биологическое поведение опухоли изменилось в сторону ухудшения дифференцировки и более обширного вовлечения в патологический процесс регионарных лимфоузлов [3, 4]. В России плоскоклеточный рак является преобладающим гистологическим типом и составляет более 90 %, при этом поражаются преимущественно средний и верхнегрудной отделы пищевода. Существенно реже встречается аденокарцинома (5–7 %), локализующаяся в основном в нижней трети пищевода [5].

При первичном обращении более чем у 70 % больных выявляются местнораспространенный или диссеминированный РП, поэтому в течение 1-го года с момента установления диагноза погибают до 65–80 % больных, а 5-летняя выживаемость не превышает 10–15 % [6].

Рак пищевода имеет высокий потенциал лимфогенного метастазирования, обусловленного особенностями венозного кровообращения и лимфообращения, что определяет плохой прогноз. Если при локализованной форме РП 5-летняя выживаемость составляет 37,8 %, то при наличии метастазов в лимфатических узлах этот показатель снижается вдвое, составляя 19,8 %, а при выходе опухоли за пределы стенки органа ни один больной не переживает 5 лет после оперативного лечения [7, 8].

Оперативное вмешательство является основным методом лечения при РП на ранних стадиях, однако отдаленные результаты после хирургического лечения нельзя признать удовлетворительными – 5-летняя выживаемость составляет 20–30 % [9, 10]. Во всем мире выбор метода лечения РП остается актуальной проблемой, он определяется локализацией опухоли, стадией заболевания, а

также функциональным статусом пациента [7, 8, 11].

Внутрипросветная эндоскопическая хирургия

Эндоскопическая хирургия является одним из современных методов лечения поверхностных новообразований пищевода, при этом существуют 2 основных метода: эндоскопическая резекция слизистой оболочки и диссекция в подслизистом слое [12]. Кроме того, для лечения поверхностных карцином пищевода, включая карциному Барретта, используется фотодинамическая терапия [13–15].

Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ЭДПС) – более современная методика, при которой пораженная слизистая оболочка удаляется с использованием различных эндоскопических электрохирургических ножей, она позволяет надежно резецировать более широкую часть слизистой оболочки единым блоком. В Японии эндоскопическая резекция слизистой оболочки и ЭДПС применяются в том случае, когда опухоль не прорастает за пределы слизистой оболочки (T1a) [16]. По данным Н. Takahashi et al. [17], уровень осложнений после подобной диссекции существенно не отличается от эндоскопической резекции: при использовании обеих технологий частота перфорации составляет около 2,6 %, эмфиземы средостения – 4,3 %, пневмонии – 2,6 %, стеноза – 17,2 %.

Как правило, эндоскопическая резекция подслизистой оболочки пищевода применяется при меньших опухолях, в то время как ЭДПС – при более обширных поражениях. Однако, поскольку при эндоскопической подслизистой диссекции наблюдается низкая частота осложнений, теперь для достижения полной резекции и снижения риска местного рецидива она также используется и при небольших поражениях [18–21].

Японское общество по изучению РП сообщает, что общая 5-летняя выживаемость после эндоскопического лечения составляет 83,9 % [16]. К. Nakagawa [18] приводит собственные данные о 5-летней выживаемости после эндоскопических резекций на уровне 80–93 %, при этом результаты лечения не зависят от гистологического типа опухоли.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение РП является основным радикальным методом воздействия, однако в самостоятельном виде оно может применяться только на ранних (сT1–2cN0M0) стадиях заболевания [8, 22]. Кроме того, в течение первого года после операции рецидив заболевания возникает в 54–79 % случаев, а медиана общей выживаемости составляет 1,3 года [23]. Основной целью хирургического лечения РП является локальный контроль опухоли, что требует резекции R0 и удаления регионарных лимфатических узлов. В настоящее время существует множество подходов при хирургическом лечении РП, зависящих от лечебного учреждения, объема лимфодиссекции, органа, из которого формируют трансплантат, пути его проведения, дополнительного использования химио- и/или лучевой терапии. В связи с этим достаточно трудно выбрать наиболее приемлемый стандарт, базирующийся на основах доказательной медицины [5, 23].

Общепризнанными являются две разновидности трансторакальной резекции пищевода – операция Льюиса (правосторонняя торакотомия и лапаротомия, с наложением внутриплеврального анастомоза) и операция Мак-Кена (левосторонняя торакотомия и лапаротомия с формированием анастомоза на шее). По данным литературы [24], существенных различий между чреобрюшинной и трансторакальной эзофагэктомиями не выявлено. Однако в рандомизированном исследовании J.B. Hulscher et al. [25] при анализе результатов лечения у больных с аденокарциномой пищевода при выполнении чреобрюшинной и трансторакальной эзофагэктомии было показано, что чреобрюшинная эзофагэктомия сопровождается меньшим количеством легочных осложнений. При этом 5-летняя выживаемость при обоих вариантах хирургического лечения составила около 20 %.

Стандартом в хирургическом лечении РП в мире и России являются расширенные операции с двухзональной лимфодиссекцией (в средостении и брюшной полости) [26–28]. Высокий потенциал лимфогенного метастазирования обуславливает принципиальную необходимость удаления регионарных лимфатических узлов при РП, независимо от глубины инвазии опухоли. Согласно рекомендациям Национальной всеобщей раковой сети США (NCCN 2015), для адекватного стадирования заболевания необходимо удалять не менее 15 лимфатических узлов [28]. В мультицентровом исследовании C.G. Peyre et al. [29] на примере 2303 больных, которым была выполнена эзофагэктомия, было показано, что одним из независимых факторов прогноза выживаемости является число удаленных лимфатических узлов. Наибольшая 5-летняя выживаемость была достигнута у больных при удалении не менее 23 лимфатических узлов. Схожие данные были получены N.P. Rizk et al. [30], которые проанализировали результаты

хирургического лечения 4627 больных РП. Выполнение трехзональной лимфодиссекции, по мнению ряда авторов [25, 31], увеличивает количество послеоперационных осложнений и летальных исходов. Для реконструкции обычно используют свободный аутоотрансплантат: тонкую кишку, желудок или левую половину толстой кишки [32–35].

Несмотря на определенные успехи хирургического лечения при РП начальных стадий, в случае местнораспространенного опухолевого процесса перспективным является применение мультидисциплинарного подхода, объединяющего радикальное оперативное вмешательство и лекарственное противоопухолевое лечение и/или лучевую терапию [5, 22, 36, 37].

Предоперационная химиотерапия

Теоретические предпосылки применения химиотерапии на предоперационном этапе у больных РП заключаются в сокращении размеров первичной опухоли, а также воздействии на возможные микрометастазы и, таким образом, снижении риска развития отдаленных метастазов. С другой стороны, потенциальными недостатками предоперационной химиотерапии являются побочные эффекты и смертность, связанные с токсичностью, прогрессирование заболевания с развитием лекарственно-устойчивых клонов опухоли, отсрочка хирургического лечения. В связи с этим для определения показаний к предоперационной химиотерапии необходимо ориентироваться на распространенность опухолевого процесса, а также учитывать соматическое состояние больного [38].

В исследовании Medical Research Council [39] общая 5-летняя выживаемость больных РП в группе с только хирургическим лечением составила 17,1 %, а в группе с неоадьювантной химиотерапией была значимо выше и достигла 23 % ($p=0,03$).

Относительно недавно было опубликовано исследование клинической онкологической группы Японии (JCOG 9907), сравнивающее адьювантную и предоперационную химиотерапию, в нем показали, что предоперационная химиотерапия улучшила общую пятилетнюю выживаемость, которая в настоящее время является стандартом предоперационного лечения у больных операбельным РП II–III стадии [40]. Однако в этом рандомизированном исследовании не сравнивалась эффективность предоперационной химиотерапии относительно только хирургического лечения.

Австралийская группа ученых провела метаанализ 9 рандомизированных исследований [41], сравнивающих неоадьювантную химиотерапию и только хирургическое лечение при всех гистологических подтипах РП. Было показано, что у больных плоскоклеточным РП неоадьювантная химиотерапия не принесла существенной пользы ($p=0,18$).

С другой стороны, по данным 7 рандомизированных исследований были получены противоречи-

вые результаты. Так, если после предоперационной химиотерапии на основе платиносодержащих схем регистрировалась полная клиническая регрессия у 19–58 % больных, то при изучении удалённого макропрепарата морфологически подтвержденных регрессий опухоли было значительно меньше – от 2,5 до 13 % [42].

По данным М.И. Давыдова [22], при проведении предоперационной химиотерапии по схеме FLEP (5-фторурацил, этопозид, цисплатин, лейковорин) у большинства больных отмечалась полная и частичная регрессия опухоли (80,6 %), что позволило повысить частоту радикальных резекций (R0) до 86,7 % по сравнению с контрольной группой (63,6 %), не увеличивая при этом послеоперационной летальности.

Представляет интерес метаанализ, в котором сравнивается эффективность предоперационной химиотерапии и оперативного лечения в самостоятельном варианте у 2051 больного РП. В разных исследованиях в группах предоперационной химиотерапии частота объективного эффекта колебалась от 15 до 60 %, а полная регрессия опухоли, подтвержденная морфологически, отмечена у 4–7 % больных, что сочеталось с достоверным увеличением продолжительности жизни [43].

Адьювантная химиотерапия

Основная проблема адьювантной химиотерапии при лечении больных раком пищевода заключается в том, что после травматичного оперативного вмешательства противоопухолевое лекарственное лечение переносится достаточно тяжело и только половина больных в состоянии получать специализированное лечение.

По данным 2 рандомизированных контролируемых исследований [11], в которых был проведен сравнительный анализ результатов адьювантной химиотерапии по схеме 5-фторурацил/цисплатин и только хирургического лечения, значимых различий в выживаемости получено не было. В исследовании JCOG 9204 [44] 242 больных плоскоклеточным РП после хирургического лечения были рандомизированы на группу с адьювантной химиотерапией по схеме 5-фторурацил/цисплатин и группу с динамическим наблюдением. Было показано, что адьювантная химиотерапия улучшила 5-летнюю безрецидивную выживаемость (от 45 до 55 %, $p=0,037$) и в подгруппе pN1 5-летнюю выживаемость (52 против 38 %, $p=0,041$). Согласно японскому руководству по лечению РП, адьювантная терапия после хирургического лечения не показана, так как не улучшает выживаемость больных [45]. В связи с этим адьювантное лечение рассматривается лишь с паллиативной целью.

К сожалению, в литературе на данный момент нет результатов хорошо спланированных рандомизированных исследований, сравнивающих неоадьювантную и адьювантную терапию при раке пищевода.

Химиолучевая терапия

Химиолучевая терапия, являясь стандартом лечения при неоперабельном РП, также может быть рассмотрена как вариант лечения у больных с операбельным РП. В рандомизированном исследовании, проведенном Radiation Therapy Oncology Group 8501 (США) [11], были проанализированы результаты лечения у 121 больного с неоперабельным РП, которые получали химиолучевую терапию (СОД 50 Гр) или только лучевую терапию (СОД 64 Гр). Медиана выживаемости при использовании химиолучевой терапии составляла 12,5 мес, при лучевой терапии – 8,9 мес ($p=0,001$). Общая 5-летняя выживаемость в группе с химиолучевой терапией составила 26 % против 0 % в группе только с лучевой терапией.

Самостоятельная химиолучевая терапия достаточно хорошо зарекомендовала себя в случаях, когда больные РП являются технически или функционально неоперабельными [46, 47]. При локализованном РП применение химиолучевой терапии улучшает показатели 2-летней выживаемости до 40–55 % [47]. Наиболее часто применяется лучевая терапия в СОД 50 Гр в сочетании с химиотерапией 5-фторурацил/цисплатин. В качестве альтернативы схеме 5-фторурацил/цисплатин T. Conroy et al. [48] использовали химиотерапию по схеме FOLFOX, однако различий в выживаемости получено не было. Эскалация дозы облучения до 64,8 Гр не приводит к повышению локального контроля, однако увеличивает риск лучевых осложнений [49].

В последние годы в мире активно начали использовать химиолучевую терапию на предоперационном этапе у больных с местнораспространенным РП [50, 51], однако пока нет четких доказательств преимущества предоперационной химиолучевой терапии над неоадьювантной химиотерапией [52]. Кроме того, в 2 рандомизированных многоцентровых исследованиях [49] было показано, что предоперационная лучевая терапия с СОД выше 50,4 Гр значительно увеличивает риск осложнений, особенно послеоперационных, включая летальные исходы.

В отделении абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ проводится проспективное исследование по оценке эффективности и переносимости комбинированного лечения больных РП II–III стадии. В настоящее время проведено лечение 43 больных плоскоклеточным РП. В основной группе ($n=22$) применялось комбинированное лечение: 2 курса предоперационной химиотерапии по схеме гемцитабин/цисплатин и радикальная операция. В группе контроля ($n=21$) проводилось только хирургическое лечение [34, 37].

На первом этапе комбинированного лечения у больных основной группы проводилось 2 курса предоперационной химиотерапии по схеме гемцитабин 1250 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, цисплатин 80 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Интервал между курсами химиотерапии и хирургическим этапом лечения составлял 3 нед. Ради-кальная операция являлась основным методом лечения в обеих группах. Во всех случаях была выполнена расширенная субтотальная резекция пищевода с 2-зональной (2F) лимфодиссекцией из комбинированного лапаротомного и правостороннего торакотомного доступа с одномоментной эзофагопластикой.

Непосредственная эффективность предоперационной ХТ по схеме составила 50 %, включая 1 ($4,5 \pm 4,6$ %) случай полной и 10 случаев ($45,5 \pm 11,1$ %) частичной регрессии первичной опухоли. Стабилизация процесса зафиксирована в 9 ($40,9 \pm 10,9$ %), прогрессирование – в 2 ($9,1 \pm 6,4$ %) наблюдениях. Посттерапевтический патоморфоз IV степени достигнут у 2 ($9,1 \pm 6,1$ %) больных, патоморфоз III степени – у 7 ($31,8 \pm 9,9$ %), патоморфоз II степени – у 9 ($40,9 \pm 10,4$ %), лекарственный патоморфоз I степени – у 4 ($18,2 \pm 8,2$ %) пациентов.

Несмотря на проведение комбинированного лечения, интра- и послеоперационных осложнений, связанных с предоперационной химиотерапией, в нашем исследовании не наблюдалось. При оценке отдаленных результатов лечения безрецидивная

выживаемость больных РП II–III стадии в основной и контрольной группах составила $80,9 \pm 8,7$ % и $35,0 \pm 10,6$ %, общая 2-летняя выживаемость – $85,7 \pm 7,8$ % и $55,0 \pm 11,1$ % соответственно. Различия статистически значимы ($p=0,004317$).

Таким образом, предварительные результаты комбинированного лечения РП, полученные в нашем исследовании, являются обнадеживающими. Планируется продолжение набора клинического материала с последующей оценкой отдаленных результатов.

Заключение

Тактика лечения РП во многом определяется распространенностью опухолевого процесса и функциональным состоянием больного. При поражении слизистой оболочки пищевода (T1a) эффективными являются методы эндоскопической внутрипросветной хирургии. Радиальная операция до сих пор признается методом выбора при I–II стадии РП, однако при местнораспространенном опухолевом процессе проведение только одного хирургического лечения считается недостаточным, в связи с чем активно применяется предоперационная химио- и/или лучевая терапия, что позволяет существенно повысить выживаемость больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar; 65(2): 87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. Arnold M., Soerjomataram I., Ferlay J., Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut.* 2015 Mar; 64(3): 381–7. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308124.
4. Денгизина Н.В. Современные терапевтические возможности при раке пищевода. Практическая онкология. 2012; 13(4): 276–288. [Dengizina N.V. Modern therapeutic opportunities for cancer of the esophagus. *Practical oncology.* 2012; 13 (4): 276–288. (in Russian)].
5. Писарева Л.Ф., Одинова И.Н., Ананина О.А., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю., Ляхова Н.П. Заболеваемость раком пищевода в Томской области. Сибирский онкологический журнал. 2014; 1: 33–36. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Afanasyev S.G., Volkov M.Yu., Lyakhova N.P. Esophageal cancer incidence in Tomsk region. *Siberian Journal of Oncology.* 2014. 1; 33–36. (in Russian)].
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 66–69. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of cancer care to the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 66–69. (in Russian)].
7. Klevebro F., Lindblad M., Johansson J., Lundell L., Nilsson M. Outcome of neoadjuvant therapies for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction based on a national data registry. *Br J Surg.* 2016 Dec; 103(13): 1864–1873. doi: 10.1002/bjs.10304.
8. Napier K.J., Scheerer M., Misra S. Esophageal cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol.* 2014 May 15; 6(5): 112–20. doi: 10.4251/wjgo.v6.i5.112.
9. Watson A. Operable esophageal cancer: current results from the West. *World J Surg.* 1994 May-Jun; 18(3): 361–6.
10. Zhang D.W., Cheng G.Y., Huang G.J., Zhang R.G., Liu X.Y., Mao Y.S., Wang Y.G., Chen S.J., Zhang L.Z., Wang L.J., De Zhang C., Yang L., Meng P.J. Operable squamous esophageal cancer: current results from the East. *World Journal of Surgery.* 1994 May-Jun; 18(3): 347–354.
11. Kelsen D.P., Winter K.A., Gunderson L.L., Mortimer J., Estes N.C., Haller D.G., Ajani J.A., Kocha W., Minsky B.D., Roth J.A., Willett C.G.; Radiation Therapy Oncology Group; USA Intergroup. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery

- alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20; 25(24): 3719–25. doi: 10.1200/JCO.2006.10.4760.
12. Wang K.K., Prasad G., Tian J. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection in esophageal and gastric cancers. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010 Sep; 26(5): 453–8. doi: 10.1097/MOG.0b013e32833e4712.
13. Shah A.K., Wolfsen H.C., Hemminger L.L., Shah A.A., DeVault K.R. Changes in esophageal motility after porfimer sodium photodynamic therapy for Barrett's dysplasia and mucosal carcinoma. *Diseases of Esophagus.* 2006; 19(5): 335–9. doi: 10.1111/j.1442-2050.2006.00592.x.
14. Pech O., Behrens A., May A., Nachbar L., Gossner L., Rabenstein T., Manner H., Guenter E., Huijsmans J., Vieth M., Stolte M., Ell C. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut.* 2008 Sep; 57(9): 1200–6. doi: 10.1136/gut.2007.142539.
15. Prasad G.A., Wu T.T., Wigle D.A., Buttar N.S., Wongkeesong L.M., Dunagan K.T., Lutzke L.S., Borkenhagen L.S., Wang K.K. Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2009; 137(3): 815–23. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.059.
16. Ozawa S. The registration committee for esophageal cancer, the Japan esophageal society. II. Clinical results of patients treated with endoscopy in 2004. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2004. Chiba: The Japan Esophageal Society, 2012. 14–20.
17. Takahashi H., Arimura Y., Masao H., Okahara S., Tanuma T., Kodaira J., Kagaya H., Shimizu Y., Hokari K., Tsukagoshi H., Shinomura Y., Fujita M. Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus (with video). *Gastrointest Endosc.* 2010 Aug; 72(2): 255–64. doi: 10.1016/j.gie.2010.02.040.
18. Nakagawa K., Koike T., Iijima K., Shinkai H., Hatta W., Endo H., Ara N., Uno K., Asano N., Imatani A., Shimosegawa T. Comparison of the longterm outcomes of endoscopic resection for superficial squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus in Japan. *Am J Gastroenterol.* 2014 Mar; 109(3): 348–56. doi: 10.1038/ajg.2013.450.
19. Crumley A.B., Going J.J., McEwan K., McKernan M., Abela J.E., Shearer C.J., Stanley A.J., Stuart R.C. Endoscopic mucosal resection for gastroesophageal cancer in a U. K. population. Longterm follow-up of a consecutive series. *Surg Endosc.* 2011 Feb; 25(2): 543–8. doi: 10.1007/s00464-010-1213-9.
20. Park Y.M., Cho E., Kang H.Y., Kim J.M. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and

metaanalysis. *Surg Endosc.* 2011 Aug; 25(8): 2666–77. doi: 10.1007/s00464-011-1627-z.

21. Ishihara R., Iishi H., Uedo N., Takeuchi Y., Yamamoto S., Yamada T., Masuda E., Higashino K., Kato M., Narahara H., Tatsuta M. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc.* 2008 Dec; 68(6): 1066–72. doi: 10.1016/j.gie.2008.03.1114.

22. Давыдов М.И., Стилюди И.С., Бохян В.Ю., Сулейманов Э.А., Трякин А.А., Кононец П.В., Тюляндин С.А. Промежуточные результаты применения предоперационной химиотерапии и расширенной субтотальной резекции пищевода при раке. *Анналы хирургии.* 2005; 3: 27–32. [Davydov M.I., Stilidi I.S., Bokhyan V.YU., Suleymanov Ye.A., Tryakin A.A., Kononets P.V., Tyulyandin S.A. Intermediate results of the use of preoperative chemotherapy and extended subtotal esophageal resection for cancer. *Annals of surgery.* 2005; 3: 27–32. (in Russian)].

23. Hiroyuki K., Yasumasa N., Tsumo O., Hiroyuki K. Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus april 2012 edited by the Japan Esophageal Society. *Esophagus.* 2015; 12(1): 1–30.

24. Kato H., Nakajima M. Treatments for esophageal cancer: a review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Jun; 61(6): 330–5. doi: 10.1007/s11748-013-0246-0.

25. Hulscher J.B., van Sandick J.W., de Boer A.G., Wijnhoven B.P., Tijssen J.G., Fockens P., Stalmeier P.F., ten Kate F.J., van Dekken H., Ober-top H., Tilanus H.W., van Lanschoot J.J. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med.* 2002 Nov; 347(21): 1662–9.

26. Тюляндин С.А., Носов Д.А., Переводчикова Н.И. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества медицинской онкологии (ESMO). М., 2010. 436. [Tyulyandin S.A., Nosov D.A., Per-evodchikova N.I. Minimum clinical guidelines of the European Society of Medical Oncology (ESMO). Moscow, 2010. 436. (in Russian)].

27. Соколов В.В., Павлов П.В., Чиссов В.И., Вашихмадзе Л.А., Бой-ко А.В. Методы реканализации и стентирования при стенозирующем раке пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. *Сибирский онкологический журнал.* 2012; 5: 64–73. [Sokolov V.V., Pavlov P.V., Chissov V.I., Vashakmadze L.A., Boyko A.V. Methods of recanalization and stenting for stenotic cancer of the esophagus, stomach and duodenum. *Siberian Journal of Oncology.* 2012; 5: 64–73. (in Russian)].

28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 1.2015 [Internet]. URL: www.NCCN.org. (cited 1.03.2019).

29. Peyre C.G., Hagen J.A., DeMeester S.R., Altorki N.K., Ancona E., Griffin S.M., Hölscher A., Lerut T., Law S., Rice T.W., Ruol A., van Lanschoot J.J., Wong J., DeMeester T.R. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg.* 2008 Oct; 248(4): 549–556. doi: 10.1097/SLA.0b013e318188c474.

30. Rizk N.P., Ishwaran H., Rice T.W., Chen L.Q., Schipper P.H., Kesler K.A., Law S., Lerut T.E., Reed C.E., Salo J.A., Scott W.J., Hofstetter W.L., Watson T.J., Allen M.S., Rusch V.W., Blackstone E.H. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann. Surg.* 2010 Jan; 251(1): 46–50. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b2f6ee.

31. Klevebro F., Ekman S., Nilsson M. Current trends in multimodality treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer – Review article. *Surg Oncol.* 2017 Sep; 26(3): 290–295. doi: 10.1016/j.suronc.2017.06.002.

32. Miyata H., Yamasaki M., Takahashi T., Kurokawa Y., Nakajima K., Takiguchi S., Mori M., Doki Y. Larynx-preserving limited resection and free jejunal graft for carcinoma of the cervical esophagus. *World J Surg.* 2013 Mar; 37(3): 551–7. doi: 10.1007/s00268-012-1875-7.

33. Lee H.S., Park S.Y., Jang H.J., Kim M.S., Lee J.M., Zo J.I. Free jejunal graft for esophageal reconstruction using end-to-side vascular anastomosis and extended pharyngo-jejunostomy. *Ann Thorac Surg.* 2012 Jun; 93(6): 1850–4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.01.068.

34. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Урмонов У.Б., Черемисина О.В. Эффективность неoadъювантной химиотерапии при комбинированном лечении больных раком пищевода. *Поволжский онкологический вестник.* 2018; 9(5): 44–50. [Afanasyev S.G., Dobrodeyev A.Yu., Urmonov U.B., Cheremisina O.V. Efficiency of neoadjuvant chemotherapy in combined treatment of patients with esophagus cancer. *Oncology bulletin of the Volga region.* 2018; 9(5): 44–50. (in Russian)].

35. Triboulet J.P., Mariette C., Chevalier D., Amrouni H. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: analysis of 209 cases. *Arch Surg.* 2001; 136: 1164–70.

36. Левченко Е.В., Канаев С.В., Торяева Е.И., Дворецкий С.Ю., Щербakov А.М., Комаров И.В., Хандогин Н.В., Иванцов А.О., Шабатуров Л.Ю. Результаты комплексного лечения больных раком грудного отдела пищевода. *Вопросы онкологии.* 2016; 62(2): 302–309. [Levchenko E.V., Kanaev S.V., Tyuryaeva E.I., Dvoretzky S.Yu., Shcherbakov A.M., Komarov I.V., Khandogin N.V., Ivantsov A.O., Shabaturov L.Yu.

Results of complex treatment of patients with thoracic esophageal cancer. *Questions oncology.* 2016; 62(2): 302–309. (in Russian)].

37. Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Тузиков С.А., Урмонов У.Б. Комбинированное лечение рака пищевода с использованием предоперационной химиотерапии. *Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018».* СПб., 2018: 15. [Dobrodeev A.Yu., Afanasyev S.G., Tuzikov S.A., Urmonov U.B. Combined treatment of esophageal cancer using preoperative chemotherapy. *Materials of the IV St. Petersburg International Oncological Forum «Belyye nochi 2018».* St. Petersburg, 2018: 15. (in Russian)].

38. Kato H., Miyazaki T., Nakajima M., Takita J., Kimura H., Faried A., Sohma M., Fukai Y., Masuda N., Fukuchi M., Manda R., Ojima H., Tsukada K., Kuwano H., Oriuchi N., Endo K. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. *Cancer.* 2005 Jan; 103(1): 148–56. doi: 10.1002/cncr.20724.

39. Allum W.H., Stenning S.P., Bancewicz J., Clark P.I., Langley R.E. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Oct; 27(30): 5062–7. doi: 10.1200/JCO.2009.22.2083.

40. Ando N., Kato H., Igaki H., Shinoda M., Ozawa S., Shimizu H., Nakamura T., Yabusaki H., Aoyama N., Kurita A., Ikeda K., Kanda T., Tsujinaka T., Nakamura K., Fukuda H. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol.* 2012 Jan; 19(1): 68–74. doi: 10.1245/s10434-011-2049-9.

41. Sjoquist K.M., Burmeister B.H., Smithers B.M., Zalcberg J.R., Simes R.J., Barbour A., Gebski V.; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011 Jul; 12(7): 681–92. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70142-5.

42. Baba Y., Watanabe M., Yoshida N., Baba H. Neoadjuvant treatment for esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastrointest Oncol.* 2014 May 15; 6(5): 121–8. doi: 10.4251/wjgo.v6.i5.121.

43. Zhang Y.S., Gao B.R., Wang H.J., Su Y.F., Yang Y.Z., Zhang J.H., Wang C. Comparison of anastomotic leakage and stricture formation following layered and stapler oesophagogastric anastomosis for cancer: a prospective randomized controlled trial. *J Int Med Res.* 2010 Jan; 38(1): 227–33. doi: 10.1177/147323001003800127.

44. Ando N., Iizuka T., Ide H., Ishida K., Shinoda M., Nishimaki T., Takiyama W., Watanabe H., Isono K., Aoyama N., Makuuchi H., Tanaka O., Yamana H., Ikeuchi S., Kabuto T., Nagai K., Shimada Y., Kinjo Y., Fukuda H., Japan Clinical Oncology Group. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study – JCOG9204. *J Clin Oncol.* 2003 Dec; 21(24): 4592–6. doi: 10.1200/JCO.2003.12.095.

45. Yoshida N., Baba Y., Shigaki H., Harada K., Iwatsuki M., Sakamoto Y., Miyamoto Y., Kurashige J., Kosumi K., Tokunaga R., Watanabe M., Baba H. Risk factors of early recurrence within 6 months after esophagectomy following neoadjuvant chemotherapy for resectable advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2016 Dec; 21(6): 1071–1078. doi: 10.1007/s10147-016-0994-9.

46. Rackley T., Leong T., Foo M., Crosby T. Definitive chemoradiotherapy for oesophageal cancer – a promising start on an exciting journey. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014 Sep; 26(9): 533–40. doi: 10.1016/j.clon.2014.06.001.

47. Cooper S.L., Russo J.K., Chin S. Definitive chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *Surg Clin North Am.* 2012 Oct; 92(5): 1213–48. doi: 10.1016/j.suc.2012.07.013.

48. Conroy T., Galais M.P., Raoul J.L., Bouché O., Gourgou-Bourgade S., Douillard J.Y., Etienne P.L., Boige V., Martel-Lafay I., Michel P., Llacer-Moscardo C., François E., Crêhange G., Abdelghani M.B., Juzyna B., Bedenne L., Adenis A.; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive and UNICANCER-GI Group. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Mar; 15(3): 305–14. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70028-2.

49. Markar S., Gronnier C., Duhamel A., Pasquer A., Théreaux J., du Rieu M.C., Lefèvre J.H., Turner K., Luc G., Mariette C. Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? *J Clin Oncol.* 2015 Nov 20; 33(33): 3866–73. doi: 10.1200/JCO.2014.59.9092.

50. Goense L., van Rossum P.S., Ruurda J.P., van Vulpen M., Mook S., Meijer G.J., van Hilleberg R. Radiation to the Gastric Fundus Increases the Risk of Anastomotic Leakage After Esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2016 Dec; 102(6): 1798–1804. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.08.027.

51. Gebski V., Burmeister B., Smithers B.M., Foo K., Zalcberg J., Simes J.; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma:

a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007 Mar; 8(3): 226–34. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70039-6.

52. Klevebro F., Johnsen G., Johnson E., Viste A., Myrnes T., Szabo E., Jacobsen A.B., Friesland S., Tsai J.A., Persson S., Lindblad M., Lundell L., Nilsson M. Morbidity and mortality after surgery for cancer of the oe-

sophagus and gastroesophageal junction: A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy vs. neoadjuvant chemoradiation. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Jul; 41(7): 920–6. doi: 10.1016/j.ejso.2015.03.226.

Поступила/Received 1.03.19
Принята в печать/Accepted 16.05.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Урмонов Умиджон Бутабекович, аспирант отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: UrmonovUB@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7150-7291. Author ID (РИНЦ): 967755. ORCID: 0000-0003-2804-4227.

Добродеев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-2748-0644. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900.

Августинович Александра Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9579-2691. AuthorID (РИНЦ): 562287. ResearcherID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Umidjon B. Urmonov, MD, Postgraduate, Department of abdominal oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: UrmonovUB@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0003-2804-4227.

Alexey Y. Dobrodeev, MD, DSc, Leading Researcher, Department of abdominal oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2748-0644. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200.

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900.

Aleksandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Researcher, Department of abdominal oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Olga V. Cheremisina, MD, DSc, Head of the Department of Endoscopy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. ResearcherID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Зубкова Ю.Н., Курмуков И.А., Обухова О.А., Кашия Ш.Р. Особенности психиатрического интервью с онкологическими больными. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 85–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-85-91.

For citation: Zubkova Yu.N., Kurmukov I.A., Obukhova O.A., Kashia Sh.R. Psychiatric interview of patients with cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 85–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-85-91.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО ИНТЕРВЬЮ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ БОЛЬНЫМИ

Ю.Н. Зубкова, И.А. Курмуков, О.А. Обухова, Ш.Р. Кашия

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Москва, Россия
Россия, г. Москва, 115478, ул. Каширское шоссе, 24. E-mail: kostenay@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Психиатру консультативной службы онкологического стационара в рамках единственной встречи и без возможности сбора данных объективного анамнеза и катamnестических сведений необходимо составить диагностическое представление об уровне нарушений психического функционирования пациента. **Цель исследования** – анализ современных методик оценки психопатологических расстройств в онкологии. **Материал и методы.** Обзор индексируемых в PubMed публикаций, посвященных анализу защитных механизмов, оценке стиля преодоления проблем, реакциям совладания с острым и хроническим стрессом, способам функционирования семей онкологических больных. **Результаты.** Описаны модифицированные психосоматические интервью, применяемые у онкологических больных, стили привязанности, копинг-стратегии, защитные механизмы. Представлена таксономическая система наиболее часто встречающихся психических расстройств в современной психоонкологии. **Заключение.** Модифицированное психиатрическое интервью, в ходе которого объективно оцениваются защитные механизмы, стили преодоления проблем, реакции совладания с острым и хроническим стрессом, способы функционирования семьи онкологического пациента, позволяет по результатам первой и часто единственной встречи получить важную информацию о возможном психопатологическом состоянии. Мультидименсионный диагностический подход помогает оценить участие разнообразных повреждающих факторов в текущем психическом статусе пациента. Формирование заключения психиатра-консультанта в терминах таксономических систем международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ), или диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders – DSM) позволяет предоставить информацию лечащему врачу-онкологу в стандартизированном и однозначно интерпретируемом виде.

Ключевые слова: онкология, психоонкология, психосоматика, астения, стили привязанности, копинг-стратегии, типы поведения в болезни, депрессия, злокачественные новообразования.

PSYCHIATRIC INTERVIEW OF PATIENTS WITH CANCER

Yu.N. Zubkova, I.A. Kurmukov, O.A. Obukhova, Sh.R. Kashia

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
24, Kashirskoye shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: kostenay@mail.ru

Abstract

Background. Psychiatrists providing consultation in cancer centers need to understand the patient's mental health without possibility of collecting data on the objective case history and follow-up. **Purpose:** to analyze the modern methods of assessment of psychopathological disorders in cancer patients. **Material and Methods.** Publications indexed in PubMed and devoted to the analysis of defense mechanisms, strategies

for overcoming challenges, responses to acute and chronic stress, and support for family members of cancer patients were analyzed. **Results.** Modified psychosomatic interviews used for cancer patients, attachment styles, coping strategies, and defense mechanisms were described. The taxonomic system of the most common mental disorders in modern psycho-oncology was presented. **Conclusion.** The modified psychiatric interview, during which the defense mechanisms, coping styles, coping reactions with acute and chronic stress, methods of functioning of cancer patient's family are assessed, allows a psychiatrist to obtain essential information about psychopathological status of a patient within the first (and often the only) appointment. A multidimensional diagnostic approach helps to assess the involvement of various damaging factors in a patient's current mental status. Conclusion made by a psychiatrist in terms of the taxonomic systems of the International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems (ICD) or the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) allows him to provide information to an oncologist in a uniquely interpretable (standardized) form.

Key words: oncology, psycho-oncology, psychosomatics, asthenia, attachment styles, coping strategies, types of behavior in the disease, depression, malignant neoplasms.

Введение

В современной медицине пациент, страдающий онкологическим заболеванием и имеющий показания для психиатрической консультации, находится в сфере компетенции психосоматической медицины. Поводом для консультации могут быть как психические расстройства, так и психологические особенности личности пациента, в том числе измененный психический статус, тревога, депрессия, злоупотребление лекарственными средствами, суицидальный риск, неспособность к принятию решений и другие нарушения поведения, которые могут негативно сказаться на результативности противоопухолевого лечения. В специфических условиях психоонкологии и консультативной контактной психиатрии первичная консультация часто бывает единственной. Поэтому процесс клинко-психопатологического исследования должен быть мультидименсионным. Во-первых, необходимо собрать информацию обо всех возможных аспектах онкологического заболевания и его лечении. Во-вторых, при обследовании, важнейшей составной частью которого является психиатрическое интервью, следует сделать акцент на выявлении наиболее часто присутствующих у онкологических больных психических расстройств, нарушений поведения и отношения к своему заболеванию. В-третьих, если предлагается психофармакологическое вмешательство, обязательным является участие в лечении не только самого пациента, но и членов его семьи, и медицинского персонала.

Модификация психиатрического интервью применительно к практике психоонкологии

При осмотре пациента рекомендуется брать за основу психосоматическое интервью под редакцией М. Groves и Р. Muskin [1]. Однако принимая во внимание известную частоту психических расстройств у онкологических больных и дефицит времени и ресурсов на обследование, S. Spencer [2] предложил дополнить его несколькими параметрами, оценка которых позволяет быстро выявить наиболее типичные нарушения, свойственные

этой категории больных. Модифицированное психосоматическое интервью, основные положения которого приведены в табл. 1, позволяет уже при первом осмотре пациента дифференцировать возможные ненормальные и неадекватные реакции от нормальных и адаптивных аспектов психологической и поведенческой реакции больного злокачественным новообразованием.

Исследование стиля привязанности

При проведении психиатрической консультации в области онкологии и паллиативной помощи R. Maunder и J. Hunter [3, 4] уделяют особое внимание определению стиля привязанности. Они предлагают рассматривать стили привязанности как интегральный конструкт, определяющий индивидуальные реакции на стресс и, как следствие, опосредующий его влияние на психосоматическое здоровье. J. Bowlby ввел понятие внутренней рабочей модели (internal working model). Он предположил, что в процессе взаимодействия с другими людьми и миром индивид конструирует рабочие модели важнейших аспектов этого мира, с помощью которых он воспринимает и интерпретирует разные события. Рабочая модель определяет эмоции и поведение в ситуации, воспринимающейся как угрожающая [5–7]. Развитие этих идей K. Bartholomew и L.M. Horowitz предполагает, что рабочие модели состоят из образа себя и образа другого, которые могут быть в общем положительными или отрицательными [8]. Сформированный в ранних отношениях со значимыми фигурами стиль привязанности будет определять взгляды пациента на себя и его ожидания от действий врачей и среднего медперсонала. У пациентов, имеющих тяжелые медицинские диагнозы, R. Maunder и J. Hunter описали четыре возможных варианта привязанности: безопасный (secure attachment), беспокойный, избегающий, болезненный, которые связаны с поведением в болезни, отношениями с медперсоналом (комплаенсом) и поэтому прямо влияют на результат лечения [9]. В паллиативной помощи, когда целью является улучшение качества жизни, стили привязанности описываются как критически важный детерминант

Таблица 1

Основные положения модифицированного психосоматического интервью [2]

Медицинская область	– История онкологического заболевания: диагноз, фаза, стадия, тип прошлого и текущего лечения, побочные эффекты. – Другие медицинские заболевания. – Соматический статус: текущие соматические симптомы (боль, сон, аппетит и пищевые проблемы, усталость, вегетативные симптомы). – Социальный статус (образование, текущая производственная вовлеченность). – Семейное положение.
Психиатрическая область	– Основные жалобы пациента, их длительность; причины для оценки психического статуса пациента и других вовлеченных лиц (семья, ухаживающий персонал). – Симптомы, испытываемые пациентом (тревога, беспокойство, депрессия, подозрительность, иллюзии, галлюцинации, изменения сна, концентрации, памяти, суицидальное и агрессивное поведение), тяжесть и продолжительность симптомов.
Прошлая психиатрическая история	– Предыдущие психопатологические эпизоды и психиатрические расстройства, природа и диагностика; продолжительность, отягчающие факторы; полученное лечение (ПФТ: дозы препаратов, эффективность, побочные эффекты, продолжительность лечения, приверженность терапии; психотерапия: тип, продолжительность, приверженность). – История суицидальных попыток и агрессивного поведения. – История алкогольного и лекарственного злоупотребления (тип, количество, частота употребления, паттерны и пути употребления, толерантность и абстинентный синдром). – Предыдущие психиатрические госпитализации.
Личная и интерперсональная история	– Индивидуальное психологическое развитие. – Функционирование (семья, сексуальность, работа, межличностные взаимоотношения). – Культуральные, религиозные и духовные верования. – Жизненные события (наиболее важные события в жизни пациента, травматический опыт и невзгоды) – Поведенческие стили (индивидуальные стили совладания с жизненными событиями, с особым акцентом на стресс от онкологического заболевания). – Социальная поддержка (поддержка от близких и других интерперсональных связей; природа, количество, интенсивность и качество имеющейся поддержки).
Семейная история	– История психических заболеваний среди членов семьи. – История алкогольного или лекарственного злоупотребления. – История суицидального и насильственного поведения.

терапевтических отношений [10]. Определенные копинг-стратегии (стратегии совладания) мыслей, верований (убеждений), поведения в ответ на стрессовое событие были описаны у онкопациентов в лонгитудинальном исследовании G. Watson [11]. В исследовании было показано, что некоторые копинг-стили дезадаптивны и связаны с неправильной приспособляемостью к болезни. Они часто свидетельствуют об имеющейся психопатологии. Механизмы защиты, являясь автоматическими интрапсихическими (внутриличностными) психологическими процессами, посредством которых индивид имеет дело с психологическими угрозами или конфликтами между желаниями и реальностью, при должной их оценке могут информировать врача о конкретном пациенте, объясняя его эмоциональный и поведенческий ответ на процесс диагностики и лечения онкологического заболевания. В табл. 2 представлено описание стилей привязанностей, копинг-стратегий и защитных механизмов, характерных для онкологических пациентов.

**Типы личности, имеющие
важнейшее клиническое значение
у онкологических больных**

Со стилями привязанности неразрывно связаны формирование типов личности и способы совлада-

ния индивида со стрессом. Эволюция личностных качеств, частично выводимых из стилей привязанности и копинг-стратегий, предоставляет важную информацию о том, как пациент воспринимает онкозаболевание [12, 13]. Не вдаваясь в детали оценки личности, следует отметить, что в настоящее время при психосоматических расстройствах определены некоторые важнейшие конструкции: тип D (distressed), тип C, алекситимия [14–16].

Тип D (страдающие): отрицательная аффективность и социальное торможение, состоящее в общей склонности к бедствиям; негативные эмоции высокой степени (тревога, депрессия, вина/стыд, беспокойство, гнев, одиночество, склонность чрезмерно реагировать на стрессовые ситуации, скрывать свои чувства от других; опасения по поводу неодобрения и отказа; отсутствие уверенности в себе).

Тип C: отрицание или подавление собственных чувств (особенно гнева) и/или невозможность их вентилиции; склонность соответствовать социальным стандартам; терпение, неуверенность, кооперативность и умиротворение с социальными и семейными отношениями и соблюдение внешних авторитетов; забота об удовлетворении чужих потребностей и недостаточное участие в удовлетворении собственных потребностей, стремление к самоотверженности.

Таблица 2

Стили привязанности, копинг-стратегии и защиты, выявляемые при онкологических заболеваниях

Стили привязанности	– Тревожная привязанность (anxious-preoccupied): зависимость, усиленная выразительность, потребность поддерживать эмоциональную и физическую близость к фигурам привязанности (например, членам семьи, медицинскому персоналу); чувство личной хрупкости и гиперчувствительности к угрозе, вызванной злокачественной опухолью; высокий уровень воспринимаемого стресса. – Избегающе-отвергающий (dismissive-avoidant attachment): искажение близости, фигуры привязанности считаются несущественными и признаки личной уязвимости или бедствия подавлены симптомами, сведенными к минимуму или сообщенными слишком поздно; возможное вмешательство в сотрудничество с медицинским персоналом (например, недоверие или нетерпение к профессионалам). – Тревожно-избегающий (fearful-avoidant attachment): высокая тревога привязанности и высокая склонность к избеганию (характерная для избегания от угрозы) с несостоятельным сочетанием страдания и недопущения медицинской помощи, амбивалентность по отношению к медицинскому персоналу.
Методы совладания (копинг-стратегии)	– Безднадежность: склонность сдаваться и чувствовать себя в растерянности от онкологического заболевания, с неспособностью реагировать и возвращаться к привычной жизни. – Тревожная озабоченность: склонность быть крайне обеспокоенным онкологическим заболеванием и его последствиями, позволяя болезни доминировать над жизнью; внимание сосредоточено на теле.
Защитные механизмы	Невротическая защита: – конверсия (выражение непризнанного эмоционального расстройства в виде физического симптома); – контроль (тенденция к контролю окружающей среды, чтобы избежать или уменьшить беспокойство; потеря контроля вызывает беспокойство). Незрелая (пограничная) защита: – пассивная агрессия (косвенное и пассивное выражение гнева); – «отыгрышание вовне» (прямое выражение импульса или желания); – проекция (атрибуция неприемлемого импульса или идеи другим); – оценка (обесценивание других); – отрицание (отказ признать болезненные реальности). Психотическая защита: – патологическое отрицание (отказ от противостояния в связи с непризнанием реальности; диссоциативная реакция); – иллюзия проекции (экстернализация конфликтов; реальное тестирование минимально или отсутствует).

Таблица 3

Зоны ментального функционирования, оцениваемые при проведении MSE-теста

1. Общее описание	(a) внешний вид: возраст, рост, вес, положение, манера одеваться, чистота и уход, зрительный контакт, физические аномалии (связанные с раком или другими причинами), (b) отношение: подход пациента к процессу собеседования и взаимодействие с врачом
2. Сенсорное восприятие и познание	(a) уровень сознания, (б) бдительность, ориентация (лицо, место, время, ситуация), способность фокусироваться, внимание и концентрация, память (например, регистрация, краткосрочная, долгосрочная)
3. Двигательное поведение	уровень активности и возбуждения, двигательная активность (ненормальные движения, тики, позы)
4. Язык и речь	Скорость, ритм, объем, количество, акцент, гибкость, беглость и артикуляция
5. Аффекты и настроение	Текущее субъективное устойчивое эмоциональное состояние, описываемое пациентом (настроение), и выводы эксперта о качестве эмоционального состояния пациента на основе объективного наблюдения (аффекта)
6. Мышление	(a) процесс: ассоциации пациента и поток идей (например, неопределенность, непоследовательность, косвенность, тангенциальность, неологизмы, персеверация, полет идей, свободные или индивидуальные ассоциации и противоречивые высказывания), (b) содержание: спонтанно выраженные тревоги пациента, проблемы, мысли и импульсы (например, размышления, навязчивые идеи, компульсии, фобии, идеи подтверждения, заблуждения, суицидальные или самонадеянные мысли)
7. Перceptивное восприятие	возможные нарушения восприятия (например, деперсонализация и дереализация, иллюзии и галлюцинации)
8. Инсайты	Осознание пациентом внутренних (ум) и внешних реалий (окружающая среда, другие люди), его проблем и их последствий
9. Суждение	Способность рассматривать и формулировать мнения, взвешивая и сравнивая относительные ценности различных вопросов, понимая, есть ли болезнь и предлагаемое лечение

Примечание: MSE – Mental State Examination.

Алекситимия: трудность выявления и различения чувств и телесных ощущений, вызванных эмоциональным возбуждением; сложность описания своих чувств другим людям; трудности в различении и оценке эмоций других людей, с неэмпатичными и неэффективными эмоциональными ответами; сжатые имагинальные процессы, нехватка фантазий; ориентированный на стимул, внешне-ориентированный стиль. Алекситимический конструкт связывает восприимчивость к заболеваниям с продолжительными состояниями эмоционального возбуждения, но, скорее, подчеркивая не интрапсихические конфликты – генераторы эмоционального возбуждения, а дефицит в когнитивной обработке эмоций, которые остаются недифференцированными и плохо регулируются [17].

Оценка психического статуса

Во время интервью проводится оценка психического статуса (Mental State Examination,

MSE) (табл. 3). Оценка психического статуса характеризуется сбором данных, основанных на наблюдении и исследовании психологических и поведенческих состояний пациента с точки зрения признаков и симптомов, собранных во время встречи с пациентом. В психоонкологии оценка психического статуса проводится так же, как при оценке пациентов в области психиатрической или психосоматической медицины.

Психиатрическое интервью и MSE обычно дополняются рядом тестов, разработанных в психоонкологии [18]. Их использование также может помочь подтвердить диагноз путем оценки нескольких областей функционирования пациента. Помимо психических симптомов, производят оценку психосоциального функционирования, качества жизни, наличия нейропсихологических и когнитивных проблем, а также стилей привязанности и копинг-стратегии.

Таблица 4

Классификация наиболее часто выявляемых психических расстройств у онкологических пациентов по МКБ-10 и DSM-5

DSM-5	МКБ-10
Тревожные расстройства 300.29: Специфические фобии (боязнь крови, насекомых, повреждений, ситуативные)	Невротические, стресс-связанные и соматоформные расстройства F40: Тревожно-фобическое расстройство F41: Другие тревожные расстройства F43: Реакция на тяжелый стресс (включая ПТСР) и расстройства адаптации F45: Ипохондрическое расстройство (включая боязнь заболеваний: легочного туберкулеза, венерических болезней, онкологических заболеваний)
Депрессивные расстройства 296: Большое депрессивное расстройство (единичный эпизод, текущее) 293: Депрессивное расстройство вследствие других медицинских состояний Лекарственно индуцированное депрессивное расстройство Расстройство, связанное с травмами и стрессом 309: Расстройства адаптации (с депрессивным настроением, с тревогой, смешанное, тревожно-депрессивное, с нарушениями поведения, со смешанными нарушениями: эмоций и поведения) 309.81: Посттравматическое стрессовое расстройство	Аффективные расстройства настроения F32: Депрессивный эпизод F33: Рекуррентное депрессивное расстройство
Соматические симптомы и связанные расстройства 300.7: Болезненно-тревожное расстройство 316: Психологические факторы, вызванные другими медицинскими состояниями	Поведенческие синдромы, ассоциированные с психологическими нарушениями и физическими факторами F54: Психологические и поведенческие факторы, ассоциированные с расстройствами или заболеваниями, классифицируемые в других рубриках
Нейро-когнитивные расстройства 293: Делирий (вследствие других медицинских состояний; вследствие множественных причин)	Органические, включая симптоматические ментальные расстройства F05: Делирий, не вызванный алкоголем и другими психоактивными веществами F06: Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью

Примечание: МКБ-10 – Международная классификация болезней.; DSM-V – пятое издание Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам.

Таблица 5

Условия, которые могут быть в центре клинического внимания

Проблемы, связанные с семейным воспитанием	Другие уточненные проблемы, связанные с воспитанием ребенка (код V61.20; Z62.820). Ребенок, затронутый дистрессом родительских отношений (код V61.29, Z 62.898)
Проблемы, связанные с первичной группой поддержки	Отношения с супругом или интимным партнером (код V61.10; Z63.0). Неосложненная утрата (код V68.82; Z63.4)
Профессиональные проблемы	Другие проблемы, связанные с занятостью (код V62.29, Z56.9)
Экономические проблемы	Низкий доход (код V 60.2; Z59.6). Недостаточное социальное страхование или социальная поддержка (код V60.2, Z59.7)
Другие проблемы, связанные с социальной средой	Фаза жизненных проблем (код V62.89, Z60.0). Проблемы, связанные с адаптацией к изменению образа жизни (код V60.3; Z60.2)
Другие обращения в службу здравоохранения для консультирования и медицинских консультаций	Сексуальное консультирование (код V65.49, Z70.9). Другие консультации (код V65.40, Z 71.9)
Проблемы, связанные с другими психосоциальными, личными и экологическими обстоятельствами	Религиозные или спиритуальные проблемы (код V62.89; Z65.8). Другие проблемы, связанные с психосоциальными обстоятельствами (код V63.9; Z75.3)
Проблемы, связанные с доступом к медицинскому и другому медицинскому обслуживанию	Невозможность или недоступность медицинских учреждений (код V63.9, Z75.3). Несоблюдение режима лечения (код V15.81, Z91.19)

Медицинская и психосоциальная оценка

Психоонкология является частью мультидисциплинарного подхода к оценке состояния пациентов с новообразованиями. Скрининг общего медицинского состояния, приема лекарственных средств помогает уточнить факторы, которые могут быть связаны с этиологией психического расстройства или могут давать клиническую информацию для выбора психофармакологического лечения. По результатам собеседования, MSE и психологических диагностических инструментов выставляется рабочий диагноз и выбирается возможная психофармакологическая стратегия.

Заключение по результатам клиничко-психопатологического исследования онкологического больного: некоторые проблемы формулировки диагноза

Если диагноз в психосоматической медицине формулируется только в терминах, стандартно применяемых в психиатрии, результат консультации не всегда достигает конечной цели, поскольку формулировка может содержать термины, неясные и даже неверно понимаемые врачами иных специальностей. Иногда консультативные заключения психиатра трудно стратифицировать по принятым в отечественной медицине принципам, в том числе в связи с необходимостью учета социальных факторов. Важнейшим инструментом таксономии, используемым для классификации психопатологических признаков и симптомов, является МКБ-10. В табл. 4 приведены наиболее распространенные психические расстройства, о которых нам сообщает психоонкологическая литература; таксономические единицы МКБ-10 соотнесены с таксономией DSM.

В табл. 5 приведены другие возможные проблемы, связанные с онкологическими заболеваниями,

классифицируемые в МКБ-10 и DSM-V под рубрикой «Другие условия, которые могут быть в центре клинического внимания», до настоящего времени редко используемые в отечественной медицинской практике.

Заключение

Психиатр, консультирующий онкологического больного, должен уделить внимание изучению психологических и поведенческих признаков и симптомов. Применение критериев, обязательных для постановки психиатрического диагноза, должно быть сопряжено с оценкой стиля преодоления проблем, жизненными событиями, реакцией совладания с острым и хроническим стрессом, функционированием семьи. Во время диагностического интервью помимо психиатрических категорий должны учитываться индивидуально различное выражение эмоционального страдания и психосоциальные переменные, оказывающие негативное влияние на качество жизни и поведение пациентов. Мультидисциплинарный (многомерный) диагностический процесс помогает клиницистам в интеграции информации, полученной из классической психиатрической нозологии и психосоматически-ориентированных подходов. В результате лечащий врач-онколог должен получить от консультанта-психиатра информацию о клинических нарушениях, связанных с рядом психо-социальных переменных, наблюдаемых у пациента, причем информация эта должна быть донесена до онколога ясным и недвусмысленным образом. В связи с этим целесообразно использование таксономической системы МКБ-10, представляющей общий язык описания и классификации психических расстройств при онкологических заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Groves M.S., Muskin P.R. Psychological responses to illness. The American Psychiatric Publishing textbook of psychosomatic medicine: psychiatric care of the medically ill. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2011. 45–67.
2. Spencer S.M., Carver C.S., Price A.A. Psychological and social factors in adaptation. Psycho-oncology. New York: Oxford University Press. 1998. 211–54.
3. Maunder R.G., Hunter J.J. Assessing patterns of adult attachment in medical patients. Gen Hosp Psychiatry. 2009 Mar-Apr; 31(2): 123–30. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2008.10.007.
4. Maunder R.G., Hunter J.J. A prototype-based model of adult attachment for clinicians. Psychodyn Psychiatry. 2012 Dec; 40(4): 549–73. doi: 10.1521/pdps.2012.40.4.549.
5. Bowlby J. Attachment and loss. Vol. 1: Attachment. New York: Basic Books, 1969. 150.
6. Bowlby J. Attachment and loss. Vol. 2: Separation. New York: Basic Books, 1973. 251.
7. Bowlby J. Attachment and loss. Vol. 3: Loss, sadness and depression. New York: Basic Books, 1980. 320.
8. Bartholomew K., Horowitz L.M. Attachment styles among young adults: a test of a four-category model. J Pers Soc Psychol. 1991 Aug; 61(2): 226–44.
9. Maunder R.G., Hunter J.J. Attachment and psychosomatic medicine: Developmental contributions to stress and disease. Psychosom Med. 2001 Jul-Aug; 63(4): 556–67.
10. Tan A., Zimmermann C., Rodin G. Interpersonal processes in palliative care: an attachment perspective on the patient /clinicians relationship. Palliat. Med. 2005; 19: 143–50. doi: 10.1191/0269216305pm994oa.
11. Greer S., Watson M. Mental adjustment to cancer: its measurement and prognostic importance. Cancer Surv. 1987; 6(3): 439–53.
12. De Vries A.M., Forni V., Voellinger R., Stiefel F. Alexithymia in cancer patients: review of the literature. Psychother Psychosom. 2012; 81(2): 79–86. doi: 10.1159/000330888.
13. Mols F., Thong M.S., van de Poll-Franse L.V., Roukema J.A., Denollet J. Type D (distressed) personality is associated with poor quality of life and mental health among 3080 cancer survivors. J Affect Disord. 2012 Jan; 136(1–2): 26–34. doi: 10.1016/j.jad.2011.08.034.
14. Lumley M.A., Neely L.C., Burger A.J. The assessment of alexithymia in medical settings: implications for understanding and treating health problem. J Pers Assess. 2007; 89(3): 230–46. doi: 10.1080/00223890701629698.
15. Mols F., Denollet J. Type D personality in the general population: a systematic review of health status, mechanisms of disease, and work-related problems. Health Qual Life Outcomes. 2010 Jan 23; 8: 9. doi: 10.1186/1477-7525-8-9.
16. Zozulya A.A., Gabaeva M.V., Sokolov O.Y., Surkina I.D., Kost N.V. Personality, coping style, and constitutional neuroimmunology. J Immunotoxicol. 2008 Apr; 5(2): 221–5. doi: 10.1080/15476910802131444.
17. Bagby R.M., Parker J.D., Taylor G.J. Reassessing the validity and reliability of the MMPI Alexithymia Scale. J Pers Assess. 1991 Apr; 56(2): 238–53. doi: 10.1207/s15327752jpa5602_5.
18. William F.P. Screening Instruments. Psycho-Oncology. A quick reference on the psychosocial dimensions of cancer symptom management. 2nd edition. New York: Oxford University Press. 2015.

Поступила/Received 23.11.18
Принята в печать/Accepted 14.01.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зубкова Юлия Николаевна, врач-психиатр отделения функциональной диагностики и госпитальной терапии отдела интенсивной терапии, функциональной диагностики и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). E-mail: kostenay@mail.ru. SPIN-код: 3110-8396. ORCID: 0000-0002-3521-731X.

Курмуков Илдар Анварович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения интенсивной терапии и реанимации отдела интенсивной терапии, функциональной диагностики и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3692-5202. ORCID: 0000-0001-8463-2600.

Обухова Ольга Аркадьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением реабилитации отдела интенсивной терапии, функциональной диагностики и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6876-7701. ORCID: 0000-0003-0197-7721.

Кашия Шалва Робертович, кандидат медицинских наук, заведующий отделом интенсивной терапии, функциональной диагностики и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6576-6302. ORCID: 0000-0001-8836-8763.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Yulia N. Zubkova, MD, Psychiatrist of the Department of Functional Diagnostics and Hospital Therapy of the Intensive Care Unit, Functional Diagnosis and Rehabilitation, N.N. Blokhin NMRC of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: kostenay@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3521-731X.

Ildar A. Kurmukov, MD, PhD, the intensive care unit of the intensive care unit, functional diagnostics and rehabilitation, N.N. Blokhin NMRC of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8463-2600.

Olga A. Obukhova, MD, PhD, Head of the Rehabilitation Department of the Intensive Care Unit, Functional Diagnostics and Rehabilitation, N.N. Blokhin NMRC of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0197-7721.

Shalva R. Kashiya, MD, PhD, Head of the Department of Intensive Therapy, Functional Diagnostics and Rehabilitation, N.N. Blokhin NMRC of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8836-8763.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ CASE REPORTS

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-92-101
УДК: 618.19-006.6-073.584

Для цитирования: Павлов М.В., Пегов С.А., Орлова А.Г., Голубятников Г.Ю., Шкалова Л.В., Малинина П.А., Рыхтик П.И., Турчин И.В., Масленникова А.В. Возможности оптической диффузионной спектроскопии в диагностике рака молочной железы (клинический случай). Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 92–101. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-92-101.

For citation: Pavlov M.V., Pegov S.A., Orlova A.G., Golubyatnikov G.Yu., Shkalova L.V., Malinina P.A., Rykhtik P.I., Turchin I.V., Maslennikova A.V. The role of diffuse optical spectroscopy in the diagnosis of breast cancer (case report). Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 92–101. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-92-101.

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИЧЕСКОЙ ДИФфуЗИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**М.В. Павлов^{1,4}, С.А. Пегов², А.Г. Орлова³, Г.Ю. Голубятников³, Л.В. Шкалова¹,
П.А. Малинина⁴, П.И. Рыхтик¹, И.В. Турчин³, А.В. Масленникова⁴**

ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, г. Нижний Новгород, Россия¹
Россия, г. Нижний Новгород, 603001, Нижне-Волжская набережная, 2.

E-mail: pavlov.med88@gmail.com¹

ООО «Центр лучевой диагностики «Тонус Премиум», г. Нижний Новгород, Россия²
Россия, г. Нижний Новгород, 603000, ул. Большая Покровская, 62²

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики
Российской академии наук», г. Нижний Новгород, Россия³

Россия, г. Нижний Новгород, 603950, БОКС-120, ул. Ульянова, 46³

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России,
г. Нижний Новгород, Россия⁴

Россия, 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1⁴

Аннотация

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из ведущих проблем клинической онкологии. Обще-принятыми методами диагностики РМЖ являются рентгеновская маммография и ультразвуковое исследование, которые имеют существенные ограничения при отсутствии «классических» визуальных симптомов рака в ткани молочной железы. В сложных клинических ситуациях для дифференциальной диагностики РМЖ применяются такие методы, как МРТ и ПЭТ. В течение последних 20 лет возможности уточняющей диагностики РМЖ расширились благодаря внедрению в клиническую практику оптических методов, основанных на различиях оптических свойств нормальных и патологических тканей. Использование различных длин волн зондирующего излучения позволяет детектировать различные тканевые составляющие в зависимости от их спектра поглощения. Использование оптических методов позволяет получить косвенную информацию об оксигенации, кровенаполнении, доставке и потреблении кислорода в ткани молочной железы, а также об изменении ее рассеивающих свойств. В представленном клиническом случае метод оптической диффузионной спектроскопии (ОДС) позволил выявить существенные изменения оптических свойств образования молочной железы, не имеющего никаких «классических» визуальных симптомов рака. У пациентки заболевание проявилось увеличением аксиллярных лимфоузлов. После выполнения core-биопсии лимфатического узла при гистологическом исследовании был выявлен метастаз рака молочной железы. При этом в молочных железах по стандартным методам исследования (цифровая рентгеновская маммография, УЗИ) данных за наличие злокачественной опухоли не было. Однако методом ОДС в небольшом участке ткани молочной железы слева были выявлены изменения коэффициентов поглощения и рассеяния, характерные для злокачественной опухоли. По данным УЗИ и рентгеновской маммографии этот участок соответствовал доброкачественным изменениям. После пункции образования под ультразвуковым контролем цитологически были обнаружены раковые клетки. Таким образом, метод ОДС позволил выявить изменения, присущие злокачественной опухоли, в случае образования, не имеющего признаков малигнизации при использовании рутинных методов диагностики.

Ключевые слова: рак молочной железы, ранняя диагностика, ультразвуковая диагностика, рентгеновская маммография, оптические методы диагностики, оптическая диффузионная спектроскопия, кислородный статус опухоли, оптические свойства опухоли.

THE ROLE OF DIFFUSE OPTICAL SPECTROSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF BREAST CANCER (CASE REPORT)

**M.V. Pavlov^{1,4}, S.A. Pegov², A.G. Orlova³, G.Yu. Golubyatnikov³, L.V. Shkalova¹,
P.A. Malinina⁴, P.I. Rykhtik¹, I.V. Turchin³, A.V. Maslennikova⁴**

Volga Region Medical Center, Nizhny Novgorod, Russia¹

2, Lower Volga Embankment, 603001-Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: pavlov.med88@gmail.com¹

LLC «Center of Radiology» Tonus Premium», Nizhny Novgorod, Russia²

62, Pokrovskaya Street, 603000-Nizhny Novgorod, Russia²

Institute of Applied Physics RAS, Nizhny Novgorod, Russia³

46, Ul'yanov Street, 603950-Nizhny Novgorod, Russia⁴

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia⁴

10/1, Minina Square, 603950-Nizhny Novgorod, Russia⁴

Abstract

Breast cancer (BC) is one of the most common malignancies and the leading cause of cancer-related death in women worldwide. Currently, mammography and ultrasound are the methods most commonly used for the detection of BC, but these methods have significant limitations in the absence of "classic" visual symptoms of cancer in the breast tissue. In the complicated clinical situations, such methods as magnetic resonance imaging and positron emission tomography are used for the differential diagnosis of breast cancer. Over the past 20 years, the BC imaging capabilities have expanded due to the introduction of optical methods into clinical practice. These methods are based on differences in the optical properties between normal and pathological breast tissues. Optical imaging provides the ability to obtain indirect information about oxygenation, blood supply, delivery and consumption of oxygen in the breast tissue, as well as changes in its scattering properties. We present a clinical case of a woman with enlarged axillary lymph nodes. After the core biopsy of the lymph node, histological examination revealed breast cancer metastasis. The standard imaging modalities, such as digital mammography and ultrasound, did not show the evidence of breast cancer. However, the use of diffuse optical spectroscopy (DOS) allowed the detection of changes in the absorption and scattering coefficients in a small part of the breast tissue characteristic of a malignant tumor. Ultrasound and mammography images of this site of the breast demonstrated the features of benign lesion. After ultrasound-guided biopsy, cytological examination revealed cancer cells. Thus, the method of DOS allowed identification of changes characteristic to malignant tumor that was not detected by routine imaging modalities.

Key words: breast cancer, early detection, ultrasound investigation, X-ray mammography, optical methods of diagnostics, diffuse optical spectroscopy, tumor oxygen status, optical properties of the tumor.

Введение

В России рак молочной железы (РМЖ) сохраняет лидирующие позиции среди онкологических заболеваний у женщин. Заболеваемость РМЖ в настоящий момент составляет 20,9 % от общей онкологической заболеваемости женского населения в стране, а темпы ее роста в год равны 2–3 % в России и 1–2 % в мире [1]. Диагностика рака молочной железы в настоящее время в большинстве случаев не представляет значительных трудностей; «золотым стандартом» является маммография, чувствительность и специфичность которой колеблется от 62,9–89,1 % (у женщин с высокой плотностью молочных желез) до 87,0–96,9 % (у женщин с большим содержанием жировой ткани в молочных железах) [2–4]. У молодых женщин в возрасте до 35 лет широко используется ультра-

звуковое исследование, которое способно отличить более плотную ткань опухоли от окружающей нормальной ткани [4]. Получившая широкое распространение в последнее время соноэластография позволяет в режиме реального времени сравнивать эхо-сигнал, получаемый от участка ткани при нагрузке (мягкое давление, осуществляемое стандартным ультразвуковым датчиком) и без неё, и оценивать таким образом механические свойства, отличающиеся в нормальных и опухолевых тканях [5]. Общеизвестным и труднопреодолимым недостатком всех типов ультразвуковых исследований является оператор-зависимость метода.

Однако данные методы имеют существенные ограничения при отсутствии «классических» симптомов рака в ткани молочной железы, в случае очень небольшого размера новообразования или

при поиске первичной опухоли при выявлении диссеминированного опухолевого процесса. В этой ситуации для постановки диагноза используются современные методы визуализации. Одним из таких методов является МРТ. Наиболее часто для обследования молочных желез используются высокопольные МР-томографы, позволяющие дифференцировать доброкачественные и злокачественные поражения с чувствительностью 94 % и специфичностью 65 %, оценить размер и локализацию любого патологического образования более 5 мм в диаметре [5–7]. Существенными недостатками МРТ являются невысокая специфичность, дороговизна и дефицит специалистов, имеющих соответствующую квалификацию для оценки состояния ткани молочной железы [6, 8].

Еще одним методом, позволяющим дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования, является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). В зависимости от стадии чувствительность метода при первичном выявлении рака молочной железы составляет 48–96 %, специфичность – 73–100 % [9]. Возможности ПЭТ в диагностике РМЖ зависят от размеров патологического очага, и в силу относительно низкой разрешающей способности метода результаты исследования опухолей размером менее 10 мм часто являются ложноотрицательными.

В течение последних 20 лет возможности уточняющей диагностики рака молочной железы расширились благодаря внедрению в клиническую практику оптических методов, обладающих высокой молекулярной чувствительностью, основанных на различиях оптических свойств нормальных и патологических тканей [10–12]. Использование различных длин волн зондирующего излучения позволяет детектировать различные тканевые составляющие в зависимости от их спектра поглощения. Основными хромофорами в красном и ближнем инфракрасном диапазоне длин волн являются окси- (HbO_2) и дезоксигемоглобин (Hb), вода и липиды, которые значительно отличаются друг от друга по спектрам поглощения [13]. Исследование их концентрации позволяет получить косвенную информацию об оксигенации, кровенаполнении, доставке и потреблении кислорода (по соотношению концентраций окси- и дезоксигемоглобина), а также об изменении рассеивающих свойств ткани [14]. Перечисленные свойства могут существенно отличаться в нормальных и опухолевых тканях.

Оптическая диффузионная спектроскопия (ОДС) более 15 лет используется как метод, позволяющий уточнить биологические свойства и прежде всего кислородный статус новообразований молочной железы [10–12], а также их изменения под влиянием лечебных воздействий [15–19].

В статье представлен клинический опыт уточняющей диагностики рака молочной

железы с помощью оптической диффузионной спектроскопии.

Пациентка В., 1952 г.р., обратилась в ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России в октябре 2017 г. с жалобами на увеличение аксиллярных лимфатических узлов с обеих сторон.

За неделю до обращения обнаружила болезненное уплотнение в левой подмышечной области, которое с течением времени уменьшилось; несколько дней спустя обнаружила аналогичное, менее отчетливое, уплотнение справа. В начале заболевания уплотнения были очень болезненными, принимала анальгин. Повышение температуры тела отрицает. Наследственный анамнез по раку молочной железы неотягощен. Менархе в 14 лет, менопауза с 40 лет.

При осмотре молочные железы симметричные. Кожа физиологической окраски. Сосково-ареоларные комплексы не изменены. Выделений из сосков нет. В молочных железах очаговых изменений при пальпации нет. С обеих сторон в зоне Зоргиуса, более отчетливо слева, пальпируются увеличенные до 3 см плотные малоподвижные малоболезненные лимфатические узлы. Надключичные и подключичные лимфатические узлы не пальпируются.

Рентгеновская маммография (рис. 1) выполнена на цифровом маммографе SIEMENS INSPIRATION (Siemens, Germany): кожа и подкожная клетчатка нормальной толщины, обычной прозрачности для рентгеновского излучения, симметричны. Соски симметричны, не деформированы, без втяжения. Структурный рисунок симметричен. Развитие стромальных и железистых структур соответствует возрасту: фиброзно-жировая инволюция с нерезковыраженным фиброзом стромы (ACR тип A). На этом фоне справа узловых образований, участков атипичной перестройки структуры, скоплений микрокальцинатов не выявлено. Слева в средней трети нижнего внутреннего квадранта визуализируется изоденсное объемное образование округлой формы с ровным четким контуром, размером 8×7 мм. С обеих сторон визуализируются тени многочисленных лимфатических узлов размером от 10 мм до 36 мм, преимущественно жирового строения с «подчеркнутым» корковым слоем; слева определяются единичные гиперденсные лимфатические узлы с потерей дифференцировки на мозговой и корковый слои. Заключение: Единичная протоковая киста левой молочной железы. Измененные аксиллярные лимфатические узлы слева (лимфопролиферативное заболевание?). Категория BI-RADS слева 3. BI-RADS справа 1.

УЗИ молочной железы и периферических лимфоузлов проводилось на цифровом сканере MEDISON ACCUVIX V20 (Samsung, Korea) мультимодальным линейным датчиком 8–13 МГц (рис. 2): в молочных железах фиброзно-жировая инволю-

ция. Слева на 8 часах условного циферблата, в 7 см от соска лоцируется гипозоженное образование овальной формы с ровным четким контуром, размером 6×3,4×5,2 мм. В режиме энергетического доплеровского картирования пери- или интранодулярный кровоток не регистрируется. В аксиллярной области с обеих сторон лоцируются множественные увеличенные лимфоузлы, размером до 36 мм, с резко утолщенным корковым слоем и наличием выраженного интранодулярного кровотока. Заключение: объемное образование левой молочной железы (дифференциальный диагноз между фибroadеномой и кистой с густым содержимым). Больше данных за метастазы в аксиллярные лимфоузлы справа и слева. Категория BI-RADS справа 1, слева 3.

Под ультразвуковым контролем была выполнена core-биопсия аксиллярного лимфоузла слева. Гистологически был подтвержден метастаз рака молочной железы, трипл-негативный иммунофенотип (рецепторы эстрогена 0 баллов, рецепторы прогестерона 0 баллов, Her2neu отрицательный, индекс пролиферации 80 %).

Таким образом, у пациентки были выявлены метастазы РМЖ в подмышечные лимфатические узлы. Хотя при использовании рутинных методов исследования было обнаружено образование левой молочной железы, убедительных данных за его злокачественный характер не получено. Для получения дополнительной информации о биологических свойствах образования левой молочной железы была выполнена оптическая диффузионная спектроскопия. Исследование выполняли на установке для оптической диффузионной спектроскопии, созданной в Институте прикладной физики РАН (Нижний Новгород, Россия) [20]. Источниками излучения в установке служат лазеры видимого

и ближнего ИК-диапазона с длинами волн 684 нм (близкой к максимуму поглощения HNb), 850 нм (близкой к максимуму поглощения HbO₂) и 794 нм – длина волны, на которой коэффициенты поглощения окси- и дезоксигемоглобина совпадают. Для разделения показателей поглощения и рассеяния применяется высокочастотная амплитудная модуляция (140 МГц). В установке используется синхронное пошаговое сканирование в конфигурации «на просвет» с использованием источников и детектора, расположенных с противоположных сторон исследуемого объекта с шагом 1 мм. В каждой позиции производится считывание данных от всех трех источников.

Первым этапом исследования было получение ОДС-изображений непосредственно в процессе сканирования. На них отображались амплитуда и фаза прошедшего через исследуемую ткань излучения на 3 длинах волн. Локальное изменение соответствующих показателей свидетельствовало о наличии оптической неоднородности в исследуемой зоне. На втором этапе путем численной обработки полученных изображений воссоздавали картину распределения коэффициента поглощения и транспортного коэффициента рассеяния (μ_s). Конечным этапом было восстановление двумерного распределения концентраций окси- и дезоксигемоглобина и уровня сатурации крови (StO₂). Уровень насыщения крови кислородом определяли как $StO_2 = [HbO_2] / [Hb + HbO_2] \times 100\%$ [21]. Полученные данные были использованы для восстановления распределения концентраций общего, окси- и дезоксигемоглобина для ткани молочной железы в зоне опухоли.

В ткани молочной железы наблюдались равномерное распределение и стабильная концентрация общего, окси- и дезоксигемоглобина, а также

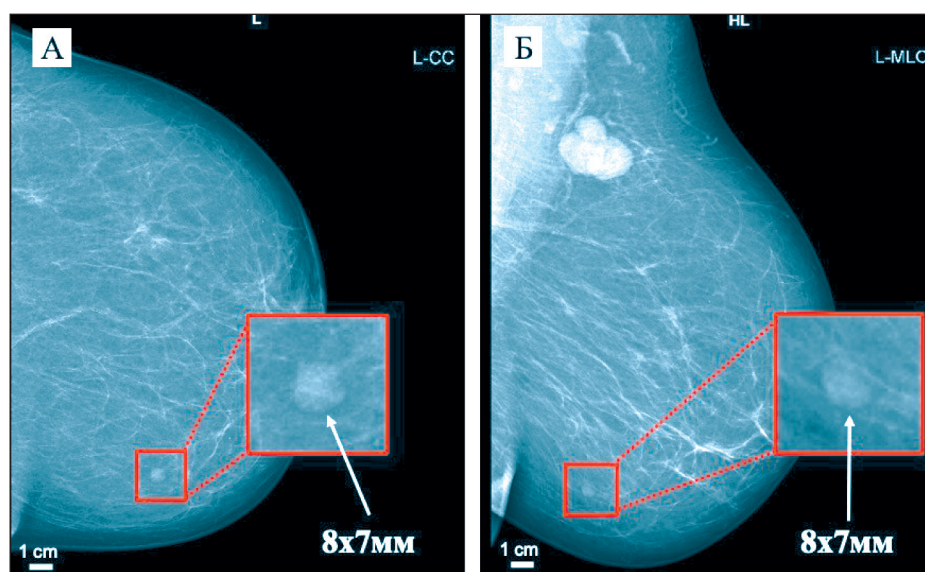


Рис. 1. Пациентка В. Цифровая рентгеновская маммография (левая молочная железа): А – прямая проекция, Б – боковая косая проекция

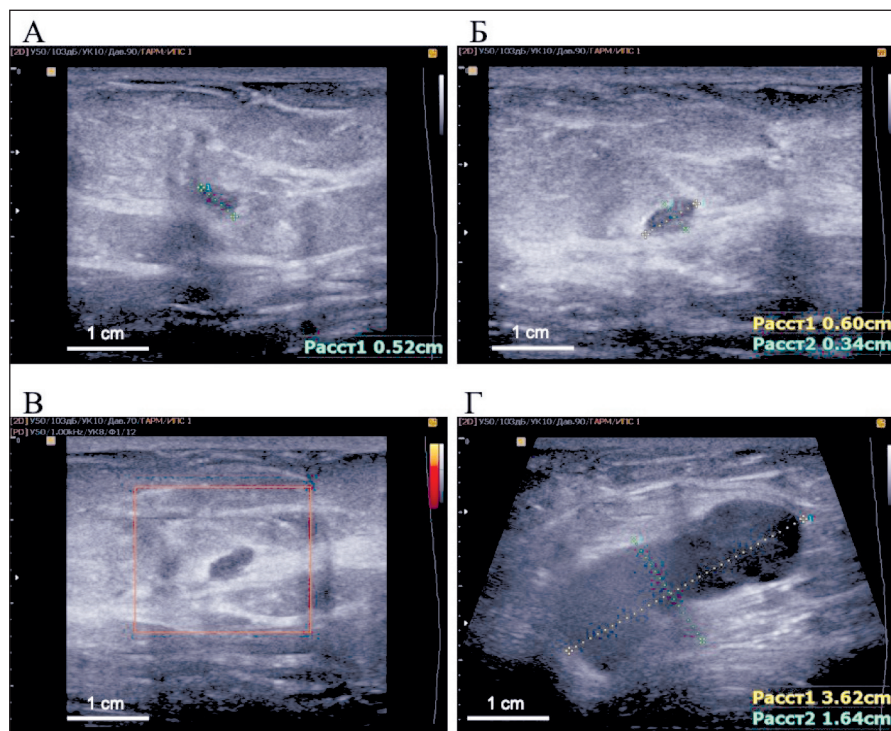


Рис. 2. Пациентка В.
УЗИ молочных желез:
А – объемное образование молочной железы; В-режим (аксиальная плоскость); Б – объемное образование молочной железы, В-режим (сагиттальная плоскость); В – объемное образование молочной железы, режим энергетического доплеровского картирования; Г – аксиллярный лимфоузел, В-режим

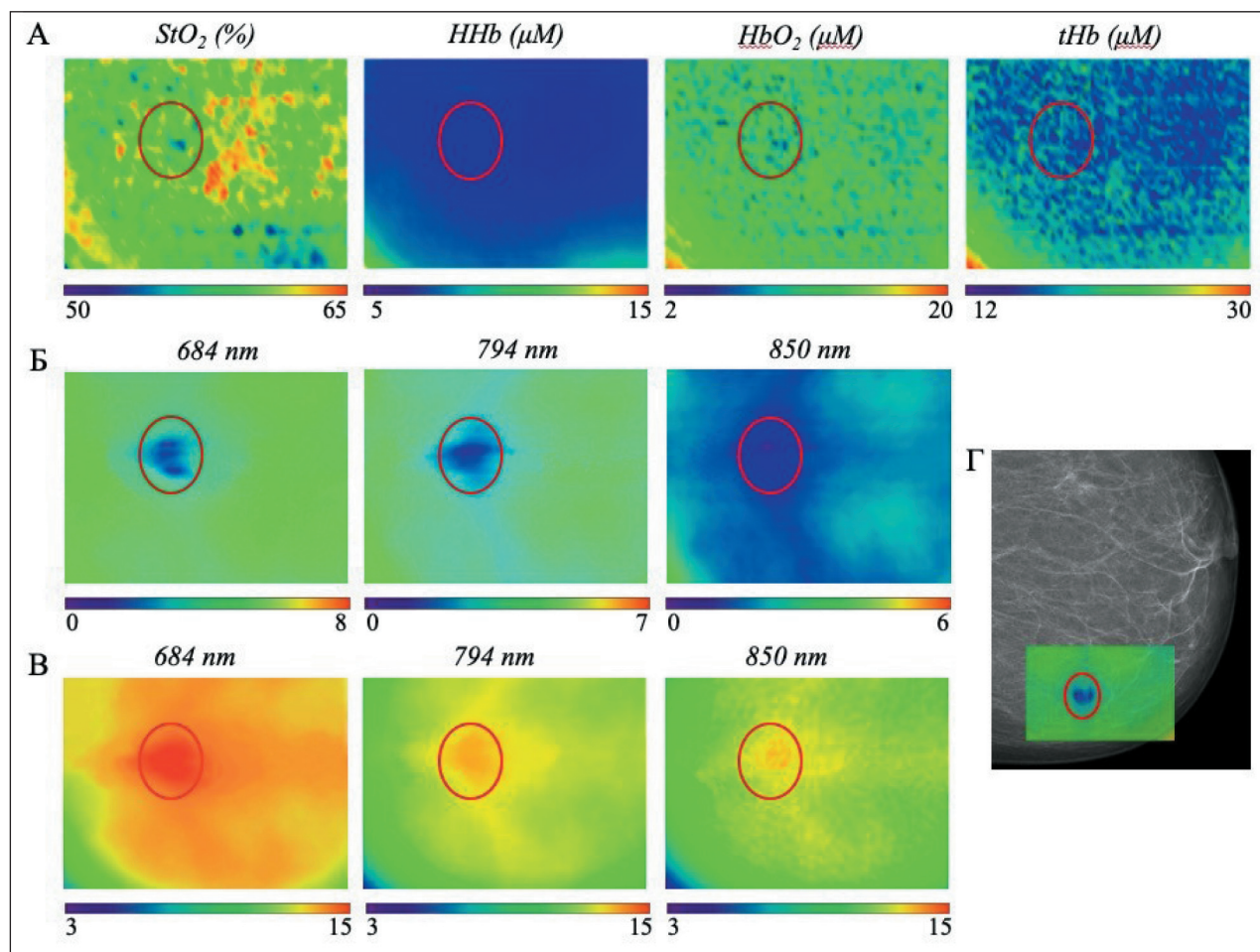


Рис. 3. Результаты ОДС-исследования молочной железы пациентки В. (красным овалом отмечена область опухоли):
А – двумерное распределение уровня насыщения крови кислородом (StO_2), дезокси- (HHb), окси- (HbO₂) и общего (tHb) гемоглобина. Размер ОДС-изображения 60×50 мм; Б – амплитуда сигнала, усл. ед.; В – распределение транспортного коэффициента рассеяния (μ_s), см⁻¹; Г – совмещенные маммография и ОДС-изображение

равномерное насыщение крови кислородом (рис. 3А). В области новообразования на всех длинах волн фиксировались снижение амплитуды сигнала (рис. 3Б) и повышение транспортного коэффициента рассеяния (рис. 3В).

Под ультразвуковым контролем иглой 21G была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли нижне-внутреннего квадранта левой молочной железы. При цитологическом исследовании были обнаружены клетки рака (рис. 4).

Таким образом, метод оптической диффузионной спектроскопии позволил выявить изменения, присущие злокачественной опухоли, в случае «безобидного» с виду образования, не имеющего признаков малигнизации при использовании рутинных методов диагностики.

Для сравнения приводим данные обследования пациентки с гистологически подтвержденной фибroadеномой правой молочной железы.

Пациентка Н., 1958 г.р., обратилась в ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России в январе 2018 г. для плановой рентгеновской маммографии. Жалоб у пациентки со стороны молочных желез не было. Наследственный анамнез по раку молочной железы не отягощен. Менархе в 13 лет, менопауза с 46 лет.

При осмотре молочные железы симметричные. Кожа физиологической окраски. Сосково-ареоларные комплексы не изменены. Выделений из сосков нет. В молочных железах очаговых изменений при пальпации нет. Аксиллярные, надключичные и подключичные лимфатические узлы не увеличены.

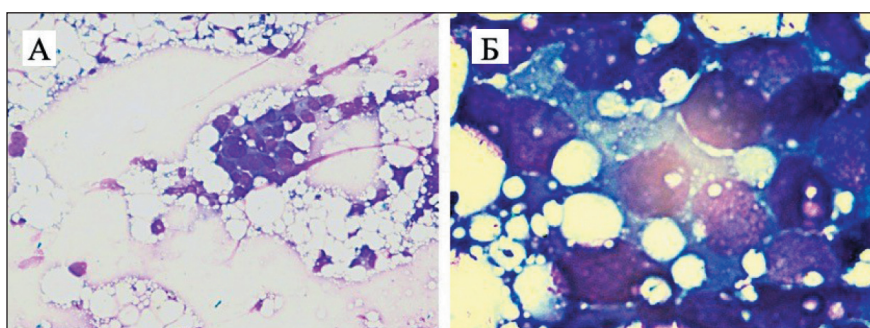


Рис. 4. Пациентка В. Микрофото. Цитологическое исследование, окраска по Романовскому: А – $\times 20$; Б – $\times 100$

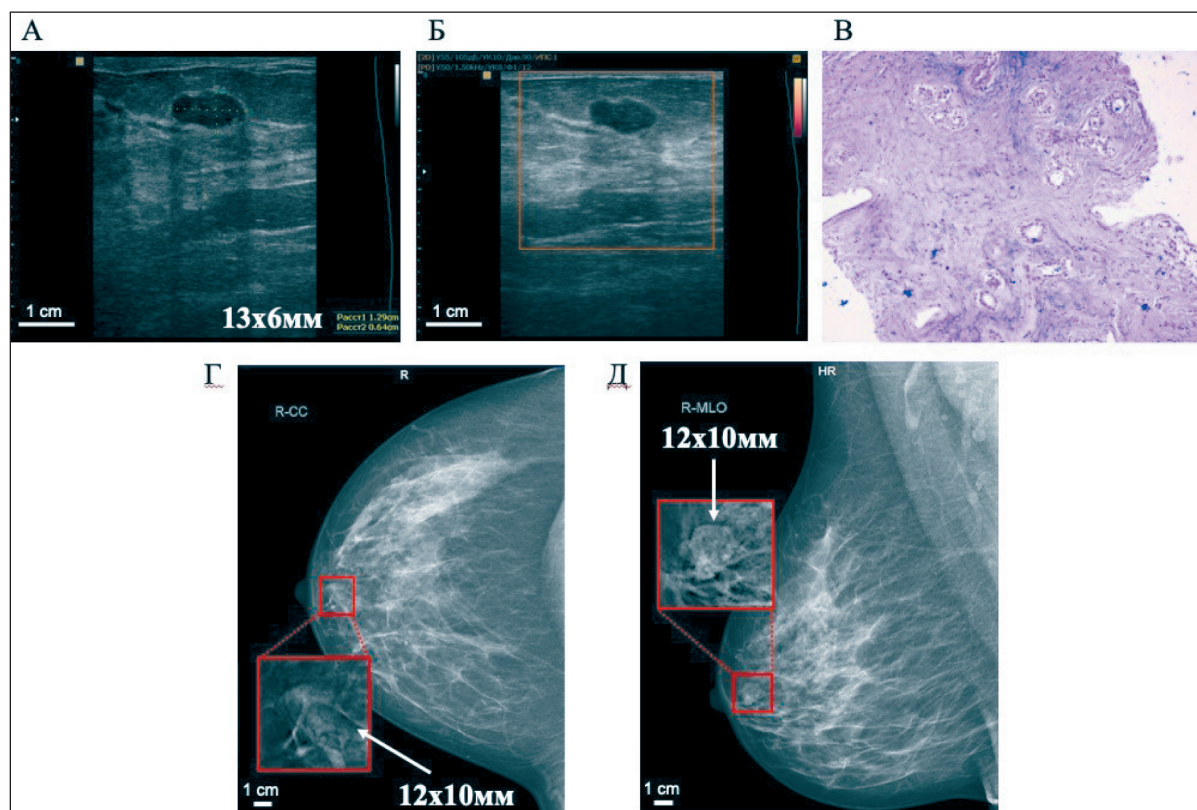


Рис. 5. Пациентка Н. Фибroadенома:

А – ультразвуковое изображение, В-режим; Б – ультразвуковое изображение, режим энергетического доплеровского картирования; В – гистологический образец после core-биопсии (окраска гематоксилин-эозин, $\times 50$); Г – цифровая рентгеновская маммография (прямая проекция); Д – цифровая рентгеновская маммография (боковая косая проекция)

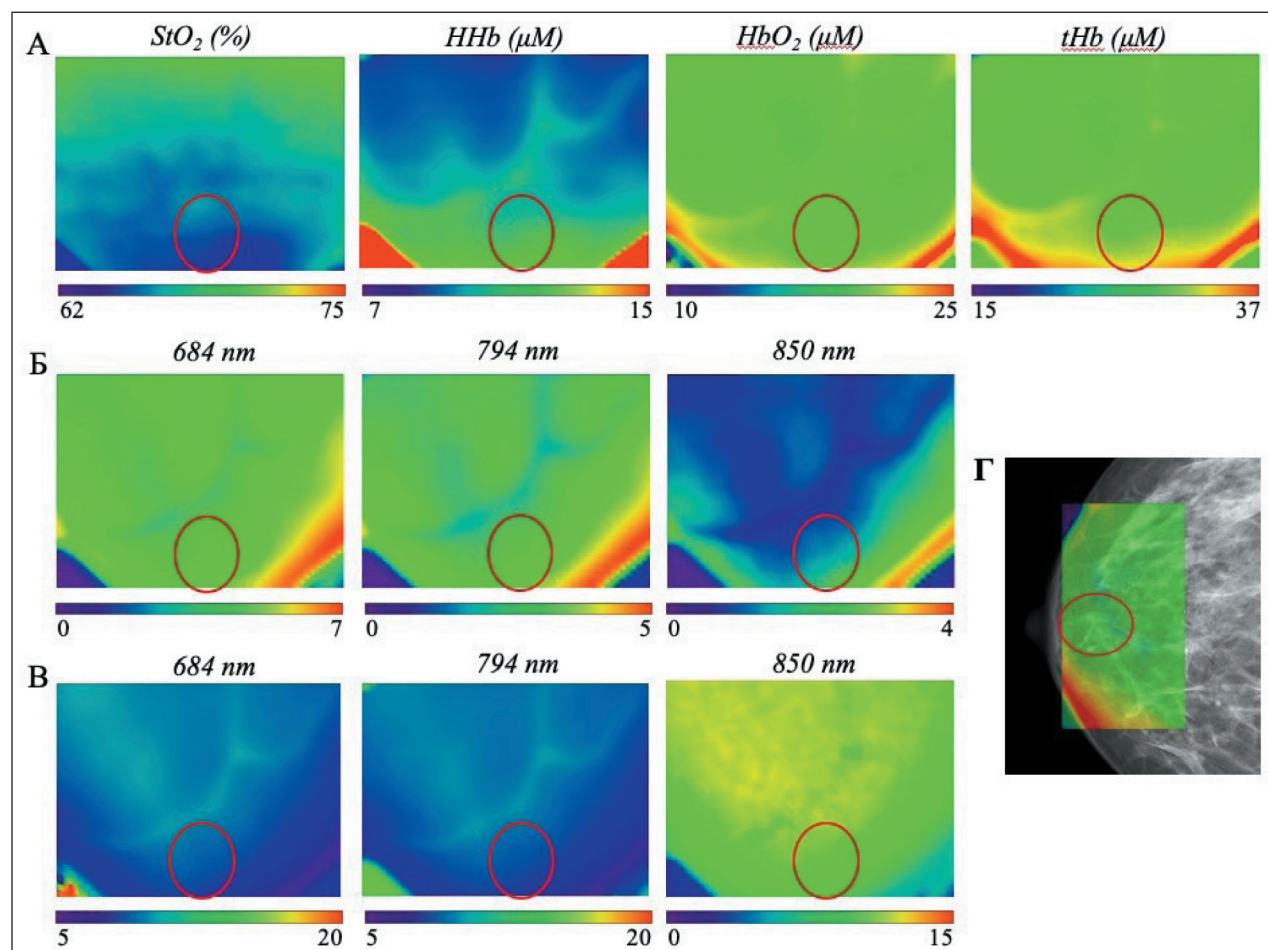


Рис. 6. Результаты ОДС-исследования пациентки Н. (красным овалом отмечена область опухоли): А – двумерное распределение уровня насыщения крови кислородом (StO_2), дезокси- (HHb), окси- (HbO_2) и общего (tHb) гемоглобина. Размер ОДС-изображения 60×50 мм; Б – амплитуда сигнала, усл. ед.; В – распределение транспортного коэффициента рассеяния (μ_s), cm^{-1} ; Г – совмещенные маммография и ОДС-изображение

Рентгеновская маммография выполнена на цифровом маммографе SIEMENS INSPIRATION (Siemens, Germany) (рис. 5Г, Д): в центральном квадранте правой молочной железы определяется изоденсное объемное образование овальной формы с ровным четким контуром, размером 12×10 мм. Заключение: фиброаденома? киста? правой молочной железы. Категория BI-RADS справа 3.

УЗИ молочных желез и периферических лимфоузлов проводилось на цифровом сканере MEDISON ACCUVIX V20 (Samsung, Korea) мультимастотным линейным датчиком 813 МГц (рис. 5А, Б): в правой молочной железе ретроареоларно определяется гипозоногенное образование овальной формы с неровным четким контуром, размером $12,9 \times 6,4 \times 7,1$ мм. В режиме энергетического доплеровского картирования интраканаликулярный кровоток не регистрируется. Заключение: эхоскопически большие данных за фиброаденому правой молочной железы. Категория BI-RADS справа 3.

Таким образом, по данным УЗИ и рентгеновской маммографии объемное образование имело схожие характеристики с новообразованием у

предыдущей пациентки. Выполнена core-биопсия под ультразвуковым контролем. Гистологически подтверждена интраканаликулярная фиброаденома (рис. 5В).

Пациентке проведено исследование правой молочной железы методом оптической диффузионной спектроскопии, по его данным в области новообразования не выявлено неоднородности амплитуды сигнала излучения на всех трех длинах волн (рис. 6Б). Изменений концентрации общего, окси- и дезоксигемоглобина выявлено не было (рис. 6А), как и изменения транспортного коэффициента рассеяния в соответствующей зоне.

Обсуждение

Возможности оптической диффузионной спектроскопии как метода дифференциальной диагностики очаговых образований молочной железы изучаются в течение последних 15 лет. Основным признаком, позволяющим отличить доброкачественные и злокачественные новообразования, является различие оптических свойств (поглощения и рассеяния) инвазивного рака и до-

брокачественных опухолей [10, 11, 22–24]. Другим важным симптомом является снижение уровня оксигенации опухоли, так как гипоксия является одной из характерных черт злокачественных новообразований [12].

В представленном случае ОДС-исследование позволило выявить существенные изменения оптических свойств небольшого образования молочной железы, не имеющего «классических» визуальных симптомов рака. Основным признаком, характеризующим опухоль, было снижение амплитуды прошедшего сквозь ткань молочной железы излучения, что соответствует данным Q. Zhu et al. [22]. Подобные изменения могут быть вызваны как увеличением поглощения излучения биологическими тканями за счет локального повышения концентрации соответствующих хромофоров, так и увеличением рассеяния излучения за счет повышения концентрации элементов, обладающих сильными рассеивающими свойствами. В биологических тканях к ним относятся митохондрии, ядра, структурные элементы соединительной ткани (коллагеновые и эластиновые волокна) [11, 25]. Существуют данные, что коэффициент рассеяния для РМЖ может быть в 2 раза выше, чем для доброкачественных новообразований [26]. В нашем случае источником локального снижения амплитуды сигнала стало существенное изменение рассеивающих свойств злокачественной опухоли молочной железы, отличающейся от нормальной ткани высоким содержанием клеточных элементов,

что повлекло снижение амплитуды сигнала. В поддержку этого предположения говорит также и повышение транспортного коэффициента рассеяния (μ_s) (рис. 3В). ОДС-исследование не выявило отличий поглощающих свойств новообразования по сравнению с окружающими тканями. Соответственно, не отличалось содержание компонентов, характеризующих поглощение (окси- и дезоксигемоглобина), как и изменений уровня оксигенации опухоли по сравнению с нормальной тканью молочной железы (рис. 3А).

При ОДС-исследовании фиброаденомы, имеющей сходные рентгенологические и ультразвуковые проявления, также не было выявлено различий в содержании основных хромофоров между очаговым образованием молочной железы и окружающими тканями. В отличие от злокачественной опухоли, кроме отсутствия изменений в содержании хромофоров, не было выявлено и изменений коэффициентов рассеяния. Можно предположить, что это связано с меньшим количеством рассеивающих элементов, прежде всего клеточных ядер, в ткани образования. Приведенный клинический случай иллюстрирует многообразие проявлений рака молочной железы при использовании различных методов визуализации, диагностическую ценность стандартных инструментальных исследований и возможность применения метаболических методов для дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными опухолями в наиболее сложных клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017. 10. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow, 2017. 10. (in Russian)].
2. Carney P.A., Miglioretti D.L., Yankaskas B.C., Kerlikowske K., Rosenberg R., Rutter C.M., Geller B.M., Abraham L.A., Taplin S.H., Dignan M., Cutter G., Ballard-Barbash R. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 168–175. doi: 10.7326/0003-4819-138-3-200302040-00008.
3. Комарова Л.Е. Роль и место скрининговой маммографии в диагностике рака in situ. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 3: 20–23. [Komarova L.Ye. Screening mammography in the diagnosis of cancer in situ. Tumors of female reproductive system. 2008; 3: 20–23. (in Russian)].
4. Кушлинский Н.Е., Портной С.М., Лактионов К.П. Рак молочной железы (клинические наблюдения, эндокринологические, биохимические и молекулярно-биологические методы исследования). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005; 139(5): 556. [Kushlinskiy N.E., Portnoy S.M., Laktionov K.P. Breast cancer (clinical observations, endocrinological, biochemical and molecular-biological research methods). *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2005; 139 (5): 556. (in Russian)].
5. Popiel M., Mróz-Klimas D., Kasprzak R., Furmanek M. Mammary carcinoma: current diagnostic methods and symptomatology in imaging studies. *Pol J Radiol.* 2012 Oct; 77(4): 35–44.
6. Серебрякова С.В., Труфанов Г.Е., Юхно Е.А. Магнитно-резонансная семиотика рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2009; 3–4: 20–25. [Serebryakova S.V., Trufanov G.E., Yuhno E.A. Magnetic resonance semiotics of breast cancer. Tumors of female reproductive system. 2009; 3–4: 20–25. (in Russian)].
7. Popiela T.J., Kibil W., Herman-Sucharska I., Urbanik A. The use of magnetic resonance mammography in women at increased risk for developing breast cancer. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2013 Mar; 8(1): 55–62. doi: 10.5114/wiitm.2011.31534.
8. Тамкович С.Н., Войццкий В.Е., Лактионов П.П. Современные методы диагностики рака молочной железы. Биомедицинская химия. 2014; 60(2): 141–160. [Tamkovich S.N., Voytsitskiy V.E., Laktionov P.P. Modern approach of breast cancer diagnostics. *Biochemistry.* 2014; 60(2): 141–160. (in Russian)].
9. Warning K., Hildebrandt M.G., Kristensen B., Ewertz M. Utility of 18FDG-PET/CT in breast cancer diagnostics – a systematic review. *Dan Med Bull.* 2011; 58(7): A4289.
10. Cerussi A., Shah N., Hsiang D., Durkin A., Butler J., Tromberg B.J. In vivo absorption, scattering, and physiologic properties of 58 malignant breast tumors determined by broadband diffuse optical spectroscopy. *J Biomed Optics.* 2006; 11(4): 044005. doi: 10.1117/1.2337546.
11. Zhu Q., Huang M., Chen N., Zarfes K., Jagjivan B., Kane M., Hedge P., Kurtzman S.H. Ultrasound-guided optical tomographic imaging of malignant and benign breast lesions: initial clinical results of 19 cases. *Neoplasia.* 2003 Sep-Oct; 5(5): 379–88. doi: 10.1016/s1476-5586-(03)80040-4.
12. Масленникова А.В., Голубятников Г.Ю., Орлова А.Г., Плеханов В.И., Артифксова А.А., Шахова Н.М., Каменский В.А., Турчин И.В. Неинвазивный оптический метод оценки кислородного статуса новообразований молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2010; 1: 5–10. [Maslennikova A.V., Golubyatnikov G.Yu., Orlova A.G., Plekhanov V.I., Artifeksova A.A., Shakhova N.M., Kamensky V.A., Turchin I.V. Non-invasive optical method for evaluating the oxygen status in breast neoplasms. Tumors of female reproductive system. 2010; 1: 5–10. (in Russian)].
13. Турчин И.В. Методы оптической биомедицинской визуализации: от субклеточных структур до тканей и органов. Успехи физических наук. 2016; 186(5): 550–567. [Turchin I.V. Methods of biomedical optical imaging: From subcellular structures to tissues and organs. *Physics-Uspeski.* 2016; 186(5): 550–567. (in Russian)].
14. McBride T.O., Pogue B.W., Poplack S., Soho S., Wells W.A., Jiang S., Osterberg U.L., Paulsen K.D. Multispectral near-infrared tomography: a case study in compensating for water and lipid content in hemoglobin imaging of the breast. *J Biomed Opt.* 2002; 7(1): 72–9. doi:10.1117/1.1428290.

15. Tromberg B.J., Zhang Z., Leproux A., O'Sullivan T.D., Cerussi A.E., Carpenter P.M., Mehta R.S., Roblyer D., Yang W., Paulsen K.D., Pogue B.W., Jiang S., Kaufman P.A., Yodh A.G., Chung S.H., Schnall M., Snyder B.S., Hylton N., Boas D.A., Carp S.A., Isakoff S.J., Mankoff D. Predicting Responses to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: ACRIN 6691 Trial of Diffuse Optical Spectroscopic Imaging (DOSI). *Cancer research*. 2016; 76(20): 5933–5944. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-0346.

16. Cerussi A.E., Tanamai W.W., Hsiang D., Butler J., Mehta R.S., Tromberg B.J. Diffuse optical spectroscopic imaging correlates with final pathological response in breast cancer neoadjuvant chemotherapy. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2011 Nov 28; 369(1955): 4512–30. doi: 10.1098/rsta.2011.0279.

17. Jiang S., Pogue B.W., Kaufman P.A., Gui J., Jermyn M., Frazee T.E., Poplack S.P., DiFlorio-Alexander R., Wells W.A., Paulsen K.D. Predicting breast tumor response to neoadjuvant chemotherapy with diffuse optical spectroscopic tomography prior to treatment. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 1; 20(23): 6006–15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1415.

18. Anderson P.G., Kalli S., Sassaroli A., Krishnamurthy N., Makim S.S., Graham R.A., Fantini S. Optical mammography in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy: individual clinical response index. *Acad Radiol*. 2017 Oct; 24(10): 1240–1255. doi: 10.1016/j.acra.2017.03.020.

19. Pavlov M.V., Kalganova T.I., Lyubimtseva Y.S., Plekhanov V.I., Golubiatnikov G.Y., Ilyinskaya O.Y., Orlova A.G., Subochev P.V., Safonov D.V., Shakhova N.M., Maslennikova A.V. Multimodal approach in assessment of the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *J Biomed Opt*. 2018 May; 23(9): 1–11. doi: 10.1117/1.JBO.23.9.091410.

20. Orlova A.G., Turchin I.V., Plekhanov V.I., Shakhova N.M., Fiks I.I., Kleshnin M.I., Konuchenko N.Yu., Kamensky V.A. Frequency-domain

diffuse optical tomography with single source-detector pair for breast cancer detection. *Laser Phys Lett*. 2008; 5(4): 321–327. doi:10.1002/lapl.200710131.

21. Durduran T., Choe R., Baker W.B., Yodh A.G. Diffuse optics for tissue monitoring and tomography. *Rep Prog Phys*. 2010; 73(7): 076701. doi: 10.1088/0034-4885/73/7/076701.

22. Zhu Q., Cronin E.B., Currier A.A., Vine H.S., Huang M., Chen N., Xu C. Benign versus malignant breast masses: optical differentiation with US-guided optical imaging reconstruction. *Radiology*. 2005; 237(1): 57–66. doi:10.1148/radiol.2371041236.

23. Kukreti S., Cerussi A.E., Tanamai W., Hsiang D., Tromberg B.J., Gratton E. Characterization of metabolic differences between benign and malignant tumors: high-spectral-resolution diffuse optical spectroscopy. *Radiology*. 2010 Jan; 254(1): 277–84. doi: 10.1148/radiol.09082134.

24. Choe R., Konecky S.D., Corlu A., Lee K., Durduran T., Busch D.R., Pathak S., Czerniecki B.J., Tchou J., Fraker D.L., Demichele A., Chance B., Arridge S.R., Schweiger M., Culver J.P., Schnall M.D., Putt M.E., Rosen M.A., Yodh A.G. Differentiation of benign and malignant breast tumors by in vivo three-dimensional parallel-plate diffuse optical tomography. *J Biomed Optics*. 2009; 14(2): 024020. doi:10.1117/1.3103325.

25. Симоненко Г.В., Тучин В.В. Оптические свойства биологических тканей. Саратов, 2007. 4. [Simonenko G.V., Tuchin V.V. Optical properties of biological tissues. Saratov; 2007. 4. (in Russian)].

26. Thomsen S., Tatman D. Physiological and pathological factors of human breast disease that can influence optical diagnosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 1998; 838: 171–193. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb08197.x.

Поступила/Received 18.01.19
Принята в печать/Accepted 13.02.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Павлов Михаил Викторович, врач ультразвуковой диагностики, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 5342-3978. Author ID (Scopus): 57193805010.

Пегов Сергей Анатольевич, онколог-маммолог, ООО «Центр лучевой диагностики «Тонус Премиум» (г. Нижний Новгород, Россия).

Орлова Анна Геннадьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук» (ИПФ РАН) (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 5422-4737. Researcher ID (WOS): E-3994-2014. Author ID (Scopus): 9842778700.

Голубятников Герман Юрьевич, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук» (ИПФ РАН) (г. Нижний Новгород, Россия).

Шкалова Любовь Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 9706-5739. AuthorID (РИНЦ): 608369.

Малинина Полина Александровна, студент, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия).

Рыхтик Павел Иванович, кандидат медицинских наук, заведующий отделом лучевой диагностики, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (г. Нижний Новгород, Россия). Author ID (Scopus): 55164736000.

Турчин Илья Викторович, кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук» (ИПФ РАН) (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 1868-5352. Researcher ID (WOS): E-3863-2014. Author ID (Scopus): 7004203632. ORCID: 0000-0002-8471-7361.

Масленикова Анна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 7511-8393. Researcher ID (WOS): S-2734-2016. Author ID (Scopus): 9841297600. ORCID: 0000-0003-0434-4372.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке РФФИ, грант 18-42-520041 «Комплексная оценка ответа рака молочной железы на цитостатическое воздействие на основе информации об оптических и механических свойствах опухоли».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Mikhail V. Pavlov, MD, Ultrasound doctor, Volga Region Medical Center (Nizhny Novgorod, Russia). Author ID (Scopus): 57193805010.

Sergey A. Pegov, MD, oncologist-mammologist, LLC «Center of Radiology» Tonus Premium» (Nizhny Novgorod, Russia).

Anna G. Orlova, PhD, Senior Researcher, Institute of Applied Physics RAS (Nizhny Novgorod, Russia). Researcher ID (WOS): E-3994-2014. Author ID (Scopus): 9842778700.

German Y. Golubyatnikov, PhD, Senior Researcher Institute of Applied Physics RAS (Nizhny Novgorod, Russia).

Lyubov V. Shkalova, PhD, Head of the Pathology Department Volga Region Medical Center (Nizhny Novgorod, Russia).

Polina A. Malinina, Student, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia).

Pavel I. Rykhtik, PhD, Head of Radiation Diagnosis Department Volga Region Medical Center (Nizhny Novgorod, Russia). Author ID (Scopus): 55164736000.

Ilya V. Turchin, PhD, Head of Laboratory Institute of Applied Physics RAS (Nizhny Novgorod, Russia). Researcher ID (WOS): E-3863-2014. Author ID (Scopus): 7004203632. ORCID: 0000-0002-8471-7361.

Anna V. Maslennikova, MD, DSc, Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia). Researcher ID (WOS): S-2734-2016. Author ID (Scopus): 9841297600. ORCID: 0000-0003-0434-4372.

Funding

RFBR grant 18-42-520041 «The complex assessment of the response of breast cancer to cytostatic effects based on information about the optical and mechanical properties of the tumor».

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Давыдов М.М., Абдуллаев А.Г., Малихова О.А., Цыганкова А.В.* Способ лечения несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 102–105. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-102-105.

For citation: *Davydov M.M., Abdullaev A.G., Malikhova O.A., Tsigankova A.V.* New treatment option for esophagogastric anastomotic leak: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 102–105. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-102-105.

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО АНАСТОМОЗА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

М.М. Давыдов, А.Г. Абдуллаев, О.А. Малихова, А.В. Цыганкова

НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
г. Москва, Россия

Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 24. E-mail: khalanskaya.anna@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Проблема формирования пищеводно-желудочного анастомоза имеет длительную историю. Это, прежде всего, было связано с поиском наиболее надежного и безопасного соустья. Использование инвагинационного кулисного анастомоза, предложенного в начале 90-х годов М.И. Давыдовым, позволило значительно повысить качество жизни пациентов, сократив частоту несостоятельности анастомозов до 0,5 %. **Описание клинического случая.** Представлено клиническое наблюдение пациента с диагнозом рак проксимального отдела желудка с переходом на нижнегрудной отдел пищевода. Пациенту было выполнено оперативное вмешательство в объеме проксимальной субтотальной резекции желудка и нижнегрудного отдела пищевода из комбинированного доступа (лапаротомия, торакотомия справа). На 11-е сут выполнено рентгенологическое исследование пищеводно-желудочного анастомоза с водорастворимым контрастом. В связи с выявленной несостоятельностью анастомоза больной экстренно оперирован. **Заключение.** Представлен оригинальный способ лечения несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза, заключающийся в эндоскопическом трансэзофагеальном клипировании дефекта наряду с санацией и дренированием плевральной полости и средостения.

Ключевые слова: рак пищевода, пищеводно-желудочный анастомоз, операция типа Льюиса.

NEW TREATMENT OPTION FOR ESOPHAGOGASTRIC ANASTOMOTIC LEAK: A CASE REPORT

M.M. Davydov, A.G. Abdullaev, O.A. Malikhova, A.V. Tsigankova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 24. E-mail: khalanskaya.anna@gmail.com

Abstract

The formation of esophagogastric anastomosis has a long history due to the search for the most reliable and safe fistula. The use of invagination anastomosis, proposed in the early 90s by Professor M.I. Davydov, fully met all the requirements, allowing significantly improve the quality of life of patients and significantly reducing the frequency of failure of the anastomoses to 0.5%. **Case description.** We present the case of proximal gastric cancer invading the lower thoracic esophagus. The patient underwent proximal subtotal gastric and lower thoracic esophageal resection using the combination of a laparotomy and right thoracotomy. Contrast radiography performed on day 11 after surgery revealed esophagogastric anastomotic leak. The patient underwent urgent surgery. **Conclusion.** This article presents a new treatment option for esophagogastric anastomotic leak by using endoscopic transesophageal clipping of the defect in combination with sanitation

and drainage of the pleural/mediastinal cavity. The proposed technique can be considered as a minimally invasive treatment method and can be used in any surgical clinic.

Key words: esophageal cancer, esophagogastric anastomosis, Ivor Lewis minimally invasive esophagectomy

В России рак желудка занимает 6-е место в структуре заболеваемости и 2-е в структуре смертности [1]. Особым подтипом проксимального рака желудка является гастро-эзофагеальный рак (опухоль с эпицентром дистальнее 5 см от Z-линии), кроме того, принято выделять кардио-эзофагеальный рак – опухоль, эпицентр развития которой формируется в пределах 5 см в проксимальном или дистальном направлении [2]. С учетом локализации опухоли на границе пищевода и желудка ее особенностью является большее распространение на пищевод и увеличение частоты метастазирования в медиастинальные лимфоузлы. Данные обстоятельства определяют основные принципы хирургического лечения кардио-эзофагеального рака, заключающиеся в использовании комбинированных торако-абдоминальных доступов, при этом формирование пищеводно-желудочного или пищеводно-кишечного анастомозов осуществляется в заднем средостении. Нами отмечены неоспоримые преимущества анастомозов, сформированных по М.И. Давыдову, накоплен значительный опыт, доказаны их безопасность и высокая функциональность [3].

По данным торакального отделения «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, частота несостоятельности пищеводно-желудочного или пищеводно-кишечного анастомоза в период с 1995 по 2018 г. составила 0,5 %. Следует отметить, что развитие такого тяжелого осложнения сопряжено с высокой летальностью, достигающей 35–50 %. Представляем клиническое наблюдение, в котором был использован оптимальный способ лечения недостаточности пищеводно-желудочного анастомоза.

Пациент с диагнозом рак проксимального отдела желудка с переходом на нижнегрудной отдел пищевода, IIIB (T3N3M0) стадия. Считает

себя больным с сентября 2017 г., когда впервые появились жалобы на дискомфорт при глотании твердой пищи. После обследования по месту жительства установлено наличие злокачественного образования желудка. В ноябре 2017 г. был направлен в областной онкодиспансер, где диагноз подтвержден гистологически: аденокарцинома. Госпитализирован для хирургического лечения. На консилиуме онкохирурга и химиотерапевта принято решение о проведении неоадьювантной химиотерапии по схеме доцетаксел + 5-фторурацил + цисплатин. Проведено 8 курсов с эффектом стабилизация процесса, окончание химиотерапии – 20.06.18. Пациент направлен на консультацию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где после амбулаторного обследования других проявлений заболевания не выявлено, госпитализирован в торакальное отделение для хирургического лечения.

Эзофагогастродуоденоскопия (26.07.18): в просвете пищевода, начиная от 34 см от резцов по всем стенкам определяется проксимальная граница бугристой опухолевой инфильтрации, сужающей просвет до 1,0 см, с формированием непрямого компенсированного стенотического канала. Линия кардиоэзофагеального перехода в структуре опухоли четко не определяется. Дистальная граница стеноза – на уровне 37 см от резцов. Поверхность опухоли крупнобугристая, на некоторых участках изъязвлена. В желудке – циркулярная крупнобугристая опухоль с выраженной контактной кровоточивостью определяется на уровне кардиального и субкардиального отделов. Остальные отделы желудка и ДПК без особенностей. Заключение: Кардиоэзофагеальный рак I типа по классификации J. Siewert. Состояние после 8 курсов ПХТ.

Цитологическое исследование (№ 2018/14194, 27.07.18): аденокарцинома, БДУ.

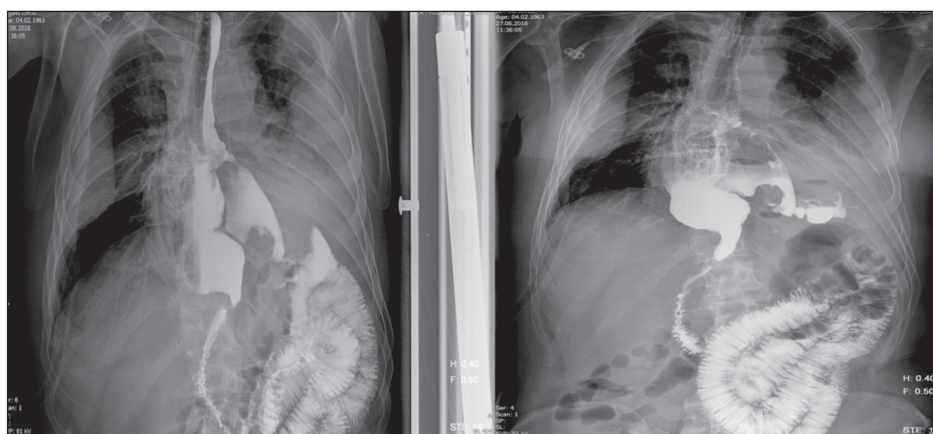


Рис. 1. Рентгенологическое исследование пищеводно-желудочного анастомоза с водорастворимым контрастом от 27.08.18

Фибробронхоскопия (2.08.18): без особенностей.

Рентгенологическое исследование пищевода с водорастворимым контрастом (1.08.18): проксимальная граница опухоли на уровне нижней трети ретроперикардального сегмента. Просвет пищевода сужен на 2/3 (контраст с умеренной задержкой проходит через участок поражения). Супрастенотического расширения не выявлено.

Проведена проксимальная субтотальная резекция желудка с резекцией нижнегрудного отдела пищевода из комбинированного доступа (лапаротомия, торакотомия справа) от 16.08.18. В субкардиальном отделе желудка с переходом на абдоминальный и диафрагмальный отделы пищевода определялась опухоль, протяженностью 5 см, циркулярно поражающая зону гастро-эзофагеального перехода, визуально не прорастающая серозную оболочку. Пищевод пересечен на уровне бифуркации трахеи. Мобилизованный желудочный трансплантат перемещен в плевральную полость. С помощью аппарата УО-60 выполнена проксимальная субтотальная резекция желудка. Механический шов укрыт узловыми серозно-серозными швами. В плевральной полости сформирован погружной пищеводно-желудочный анастомоз по М.И. Давыдову.

На 5-е сут после операции появились жалобы на одышку в покое. При рентгенографии органов грудной клетки выявлен гидро-пневмоторакс справа. Средние и верхние отделы правого лёгкого окутывал воздух слоем 1,6 см в апикальных отделах и 2,0 см в средних паракостальных отделах. В средних отделах правой плевральной полости определялся горизонтальный уровень жидкости, затекающей в междолевую щель. Жидкость в левой плевральной полости сосредоточилась в базальных отделах. Отмечается гиповентиляция базальных отделов лёгких, больше слева. На этом фоне нельзя исключить развития вторичного воспаления в наддиафрагмальных отделах левого лёгкого.

При осмотре пациент отмечал жалобы на умеренную болезненность в области послеоперационной раны, слабость, одышку, ЧДД – 18 в 1 мин, ЧСС – 74 в 1 мин, АД 130/80 мм рт. ст, температура – 36,6 °С. Общее состояние средней тяжести. Видимые слизистые чистые, физиологической окраски. При аускультации дыхание везикулярное во всех отделах, хрипов нет. Живот при пальпации болезненный в области послеоперационной раны. Выслушивается слабая перистальтика. Перитонеальных симптомов нет. Послеоперационная рана без признаков воспаления. По дренажам серозно-геморрагическое отделяемое. Выполнена диагностическая пункция правой плевральной области.

Рентгенография органов грудной клетки, латерография (23.08.18): по сравнению с исследованием от 21.08.18 в правой плевральной полости

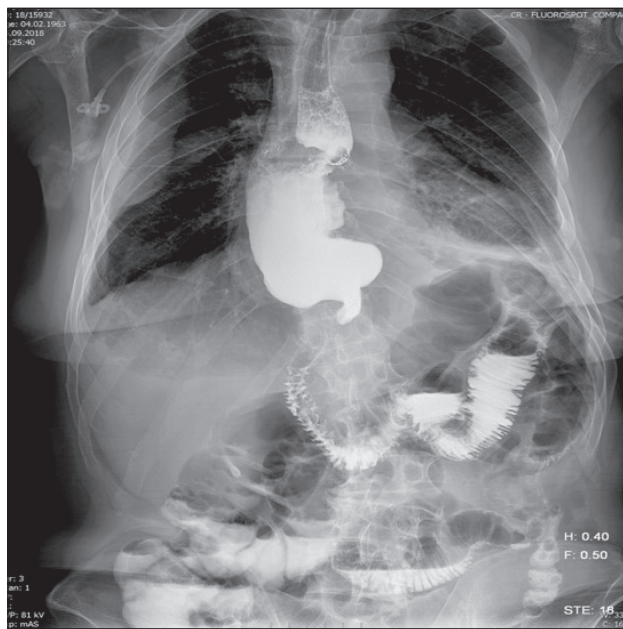


Рис. 2. Рентгенологическое исследование пищевода-желудочного анастомоза с водорастворимым контрастом от 06.09.18

сохраняется умеренное количество свободного газа. В апикальных отделах слой воздуха достигает 2,2 см, в верхних паракостальных отделах – 1,0 см. Увеличилось количество паракостально ограниченного скопления жидкости, затекающей в междолевые щели. Слой жидкости в правой латеропозиции достигает 5,0–5,5 см. Увеличилось количество жидкости в наддиафрагмальных отделах левой плевральной полости до 3,0 см. Сохраняется сдавление базальных отделов левого лёгкого жидкостью.

Выполнена пункция правой плевральной полости, получено около 150 мл серозно-геморрагического отделяемого.

Рентгенологическое исследование пищевода-желудочного анастомоза с водорастворимым контрастом (27.08.18): признаки несостоятельности анастомоза: по левой полуокружности анастомоза определяется дефект стенки около 0,5 см с выходом рентгенконтрастного препарата в левую плевральную полость (рис. 1).

Экстренная операция в объеме торакоскопической ревизии и санации левой плевральной полости. Рассечены рыхлые спайки, заполняющие плевральную полость. Обнаружена полость между перикардом, нижней долей левого легкого и диафрагмой, из которой эвакуировано 50 мл гнойного содержимого. Плевральная полость промыта антисептиками, санирована. Интраоперационно выполнена эзофагогастродуоденоскопия, при ревизии выявлен дефект по левой стенке анастомоза, произведено клипирование.

Рентгенологическое исследование пищевода-желудочного анастомоза с водорастворимым

контрастом (6.09.18): в зоне бывшего дефекта определяется металлическая клипса, признаков несостоятельности не выявлено (рис. 2). Отмечается замедленная эвакуация водорастворимого рентген-контрастного препарата из культи желудка, повышение тонуса привратника.

Пациент выписан из стационара на 19-е сут после операции в удовлетворительном состоянии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 250. (in Russian)].

Заключение

Данный способ демонстрирует альтернативную «открытому» вмешательству возможность эффективного лечения такого грозного осложнения, как несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза. Определяющим фактором успеха в данной ситуации, на наш взгляд, является раннее использование методики клипирования при эзофагоскопии, а также качественная санация плевральной полости, средостения и дренирование.

2. Siewert J.R., Stein H.J. Classification of the adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. British Journal Surgery. 1998; 85: 1457–1459. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x.

3. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М. Энциклопедия хирургии рака желудка. М., 2011. 532. [Davydov M.I., Turkin I.N., Davydov M.M. Encyclopedia of gastric cancer surgery. Moscow, 2011. 532. (in Russian)].

Поступила/Received 16.10.18

Принята в печать/Accepted 28.11.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Давыдов Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий торакальным отделением торако-абдоминального отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). Author ID (РИНЦ): 555607

Абдуллаев Амир Гусейнович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник торакального отделения торако-абдоминального отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Малихова Ольга Александровна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Цыганкова Анна Владимировна, ординатор торакального отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Michail M. Davydov, MD, DSc, Professor, Head of Thoracic Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Amir G. Abdullaev, MD, DSc, Leading Researcher, Thoracic Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Olga A. Malikhova, MD, DSc, Head of Endoscopic Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Anna V. Tsigankova, MD, Physician, Thoracic Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Хмелевская В.Н., Исаев П.А., Гунько И.В. Клинический случай успешного лечения больного раком пищевода IV стадии. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 106–111. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-106-111.

For citation: Khmelevskaya V.N., Isaev P.A., Gunko I.V. A case report of successful treatment of stage IV esophageal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 106–111. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-106-111.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО РАКОМ ПИЩЕВОДА IV СТАДИИ

В.Н. Хмелевская, П.А. Исаев, И.В. Гунько

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия
Россия, г. Обнинск, 249036, ул. Королева, 4. E-mail: 89158916097@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Рак пищевода (РП) находится в первой десятке опухолей с высокой летальностью. В большинстве случаев на момент постановки диагноза уже имеется III–IV стадия опухолевого процесса. Лечение больных с распространенным опухолевым процессом – чрезвычайно сложная задача, для решения которой используется лучевая терапия в сочетании с химиотерапией. В клинике Медицинского радиологического научного Центра им. А.Ф. Цыба при лечении больных распространенным раком пищевода применяется методика дробления укрупненной дневной дозы (2,5 Гр) на 2 фракции (1–1,5 Гр) с интервалом между фракциями 4 ч. Больные значительно легче переносят лечение, а эффект реканализации пищевода и уменьшение боли при проглатывании пищи наступают значительно раньше, чем при конвенциональном облучении. **Описание клинического случая.** Больной обратился в МРНЦ им. А.Ф. Цыба в феврале 2015 г. с жалобами на осиплость голоса и нарушение проходимости пищи. В результате комплексного обследования установлен диагноз рак шейного отдела пищевода с метастазами в лимфатические узлы шеи и в щитовидную железу cT4N2M1, стеноз пищевода IV степени, протяженность опухоли 7,5 см. Опухоль признана неоперабельной, больному было рекомендовано лучевое лечение с паллиативной целью, выполнена гастростомия. Проведена лучевая терапия опухоли и метастазов в статическом режиме с 3 полей: с двух боковых размером 6×11 см и переднего поля 12×11 см 5 раз в неделю с дроблением дневной дозы. Суммарная очаговая доза составила 60 Гр. Получен полный положительный эффект лечения. Через 2 мес больному проведены 3 курса двухкомпонентной химиотерапии. В январе 2016 г. выполнена тиреоидэктомия с микрохирургическим невролизом гортанных нервов. Больной находится под наблюдением 3 года 7 мес после лечения, жалоб не предъявляет. **Заключение.** Применение нестандартных режимов фракционирования лучевой терапии в сочетании с химиотерапией позволяет получить удовлетворительные результаты лечения больных с распространенным раком пищевода.

Ключевые слова: рак пищевода, комбинированное лечение, лучевая терапия, химиотерапия.

A CASE REPORT OF SUCCESSFUL TREATMENT OF STAGE IV ESOPHAGEAL CANCER

V.N. Khmelevskaya, P.A. Isaev, I.V. Gunko

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of National Medical Research Center of Radiology of the Health Ministry of the Russian Federation, Obninsk, Russia
4, Koroliov Street, 249036-Obninsk, Russia. E-mail: 89158916097@mail.ru

Abstract

Background. Esophageal cancer is among the ten most common cancers and causes-related mortality worldwide. Most patients present with an advanced stage tumor at diagnosis. To treat patients with esophageal

cancer, radiation therapy in combination with chemotherapy is usually used. In the clinic of A.F. Tsyb Medical Radiological Scientific Center, patients with advanced esophageal cancer are treated with split-course radiotherapy delivered in two fractions (1–1.5 Gy) with a 4-hour interval. The positive effect is observed significantly earlier than in conventional radiotherapy. **Case description.** A 50-year-old male patient presented with complaints of hoarseness of voice and difficulty swallowing in February 2015. The patient was diagnosed with stage cT4N2M1 cervical esophageal cancer (tumor length 3.5 cm) with metastases in cervical lymph nodes and the thyroid and esophageal stenosis (stage IV). Cytological examination revealed keratinizing squamous cell esophageal carcinoma. The tumor was considered inoperable. The patient underwent gastrostomy. Radiation therapy delivered to the tumor and metastases was performed 5 times a week using two lateral fields and one anterior field. The total radiation dose was 60 Gy. A complete response was achieved. Three courses of chemotherapy with carboplatin (AUC 6), paclitaxel (75 mg/m²) with a 21-day interval were administered 2 months after radiotherapy. In January 2016, new metastases in the thyroid were detected. Thyroidectomy with microsurgical neurolysis of the laryngeal nerves was performed. The patient is alive 3 years and 7 months after diagnosis. **Conclusion.** The use of nonconventional fractionated radiotherapy schedules in combination with chemotherapy allows satisfactory treatment outcomes in patients with advanced esophageal cancer to be obtained.

Key words: esophageal cancer, combined modality treatment, radiation therapy, chemotherapy.

Введение

Рак пищевода (РП), составляющий не более 2–3 % в структуре онкологической заболеваемости в России, находится в первой десятке опухолей с высокой летальностью [1, 2]. На протяжении 2003–13 гг. абсолютное число выявленных случаев рака пищевода в Российской Федерации в среднем составило около 7500 ежегодно [3]. Сложность выявления рака пищевода заключается в том, что на ранних стадиях он никак себя не проявляет. Часто симптомы «малых признаков» остаются незамеченными пациентами. Больные обращаются за медицинской помощью лишь при нарушении проходимости пищи, когда опухоль занимает 50–75 % просвета пищевода [3]. Больные раком пищевода, – как правило, люди в возрасте 50–60 лет, имеющие тяжелые сопутствующие заболевания, кроме того, к моменту начала лечения III–IV стадия процесса имеется у 65–75 % пациентов. Поэтому около 70 % больных умирают в течение первого после установления диагноза года, 5-летняя выживаемость не превышает 4–25 % [4, 5]. Больные РП IV стадии составляют 32 % среди всех впервые выявленных опухолей пищевода, одногодичная летальность у них достигает 70,7 % [6].

Основным методом радикального лечения больных РП является хирургический. Однако результаты лечения в значительной степени зависят от протяженности опухоли. После хирургического лечения опухоли протяженностью более 6 см число осложнений и послеоперационная летальность увеличиваются в 2 раза [7]. К моменту установления диагноза 40–60 % пациентов уже не подлежат хирургическому лечению [8]. Оперативное вмешательство возможно лишь у 15–20 % больных с впервые установленным диагнозом. Так как в большинстве первичных случаев имеются опухоли протяженностью более 6 см и отдаленные метастазы, этим больных проводится консервативное лечение [9]. В последние годы все шире внедряется метод брахитерапии, которая применяется

при раке грудного отдела пищевода, отличается высокой эффективностью и в 70 % случаев приводит к уменьшению дисфагии, а в 80 % случаев к достижению объективного ответа. Добавление к дистанционной лучевой терапии брахитерапии в дозе 14–15 Гр за 2–3 фракции без увеличения риска осложнений привело к росту двухлетней выживаемости с 12 до 36 % [10].

Используемая в последнее десятилетие реканализация стенозированного опухолью пищевода (аргоноплазменная коагуляция) с последующей сочетанной лучевой терапией обеспечивает выраженный клинический эффект у 79,5 % пациентов. У 89,3 % больных была восстановлена возможность перорального питания [11]. При этом 1-годичная выживаемость составляет 68,9 %, при сочетанной лучевой терапии – 58,8 %, двухлетняя выживаемость – 22,7 и 21,2 % соответственно.

Лучевая терапия является важной составляющей в лечении рака пищевода. Однако вопросы о способах и дозах лучевой терапии до последнего времени являются предметом дискуссии. Увеличение СОД выше 50 Гр не улучшает результаты лечения рака пищевода [10]. Оптимизацией лучевой терапии может быть использование нетрадиционных режимов фракционирования дозы излучения. Так, на основании анализа эффективности лучевой терапии 357 больных раком пищевода при различных вариантах ее проведения сделан вывод о том, что более высокие результаты лечения дает лучевая терапия в сочетании с брахитерапией и с локальной СВЧ-гипертермией. Облучение опухоли при гиперфракционном режиме также повышает результаты по сравнению с традиционным режимом [12].

В клинике Медицинского радиологического научного Центра им. А.Ф. Цыба при лечении больных распространенным раком пищевода применяется методика дробления укрупненной дневной дозы (2,5 Гр) на 2 фракции (1–1,5 Гр) с интервалом между фракциями 4 ч. Больные зна-

чительно легче переносят лучевую терапию при дроблении дневной дозы, и эффект реканализации пищевода наступает значительно раньше, чем при конвенциональном облучении. Лечение по этой методике в сочетании с химиотерапией достаточно часто дает хорошие результаты. В качестве примера приводим историю болезни больного раком пищевода, получившего лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба в 2015–16 гг.

Больной Ч., 1969 г.р., обратился на консультацию в клинику МРНЦ 04.02.15 с жалобами на осиплость голоса, кашель при проглатывании пищи, нарушение проходимости пищи, потерю веса на 8 кг. Со слов больного, в течение месяца беспокоит осиплость голоса и нарушение проходимости твердой пищи. Был обследован амбулаторно по месту жительства, но диагноз установить не удалось, поэтому был госпитализирован в Тульскую областную больницу 14.01.15, где при обследовании выявлена неоперабельная опухоль пищевода (гистологическое заключение (№ Г 870/15 от 09.02.15): плоскоклеточный рак с склонностью к ороговению).

На консультации в МРНЦ им. А.Ф. Цыба из-за осиплости голоса больной был направлен к ЛОР-врачу. При осмотре на шее под шейным отделом трахеи была выявлена опухоль мягко-эластической консистенции размером 5×8 см, которая смещала трахею вперед и влево. На шее с двух сторон пальпировались лимфатические узлы. При фонации имела ограниченная подвижность правой половины гортани. На основании этих данных больной госпитализирован в клинику МРНЦ 04.02.15 под наблюдение ЛОР-врача с предварительным диагнозом рак шейного отдела пищевода, метастазы в регионарные лимфатические узлы. Цитологическое заключение по пунктату лимфоузлов шеи (№ 545/15, 09.02.15): метастазы плоскоклеточного рака.

По данным КТ шеи с уровня воронки пищевода определяется дополнительное образование неоднородной структуры мягкотканной плотности максимальным поперечным размером 58×35 мм, протяженностью до 7,5 см (рис. 1). На фоне описанного образования просвет пищевода не визуализируется. Образование плотно прилегает к задней стенке трахеи, к задним поверхностям щитовидной железы, нельзя исключить вовлечения в процесс правой доли щитовидной железы. Общие сонные артерии прилегают к наружному краю образования. По ходу сосудистых пучков шеи определяются лимфатические узлы справа до 35×18 мм. КТ картина соответствует опухолевому образованию шейного отдела пищевода; увеличены лимфатические узлы шеи справа.

Больной направлен на консультацию в микрохирургическое отделение института им. П.А. Герцена для решения вопроса о целесообразности и возможности оперативного лечения. По заключению консилиума с учетом морфологии и

распространения опухолевого процесса сT4N2M0 необходимый объем хирургического лечения: ларингэктомия, тиреоидэктомия с возможной экстирпацией пищевода, двусторонней лимфаденэктомией, трахеостомией и гастростомией – не улучшит выживаемость пациента, целесообразнее провести химиолучевую терапию.

Больной переведен в радиологическое отделение 15.02.15 для курса лучевой терапии, где с целью уточнения распространенности опухолевого процесса проведена рентгенография пищевода (рис. 2), по данным которой в верхней трети пищевода определяется дефект наполнения, обусловленный неравномерной опухолевой инфильтрацией, протяженностью около 11 см, преимущественно по правой стенке нижележащие сегменты без особенностей. Заключение: опухолевое поражение верхней трети пищевода (трахеальный сегмент).

Бронхоскопия (16.02.15): голосовая щель асимметрична, правая половина гортани неподвижна при фонации. Элементы гортани хорошо дифференцируются. Подскладочный отдел, трахея, карина не изменены. При осмотре бронхов 1–2 порядка с обеих сторон органических изменений не выявлено. Заключение: правосторонний паралич гортани.

Под контролем УЗИ 19.02.15 выполнена пункция правой доли щитовидной железы. Цитологическое заключение (№ 752, 20.02.15): комплексы плоскоклеточного рака с склонностью к ороговению.

Таким образом, установлен диагноз рак шейного отдела пищевода с метастазами в лимфатические узлы шеи и в щитовидную железу сT4N2M1. Стеноз IV степени.

Проведена подготовка к лучевой терапии: СКТ-топометрия опухоли шеи с расчетом физико-технических условий облучения и контролем полей облучения на симуляторе SLS-9. С 16.02.15 начата лучевая терапия опухоли пищевода с РОД 1,5 Гр, затем 2,5 Гр с дроблением дневной дозы на две фракции (1–1,5 Гр) 5 раз в нед. Несмотря на проведение лучевой терапии, нарастал стеноз пищевода. Встал вопрос о необходимости гастростомы. Лучевая терапия прекращена на СОД 9 Гр. 20.02.15 выполнена лапароскопически-ассистированная гастростомия. С 24.02.15 продолжена лучевая терапия. Лечение проводилось в статическом режиме с трех полей: с двух боковых, размером 6×11 см, и переднего поля, размером 12×11 см, 5 раз в нед. Суммарная очаговая доза составила 60 Гр.

В процессе лучевой терапии у больного стала восстанавливаться проходимость пищевода, больной начал принимать пищу естественным путем – сначала жидкую, затем кашицеобразную. К концу курса лучевой терапии он мог проглатывать жидкие каши, супы. В удовлетворительном состоянии был выписан из отделения. По данным контрольной рентгенографии через 2 мес после окончания лечения опухоль в пищеводе не определя-

ется (рис. 3). Заключение: полный положительный эффект лечения.

Повторно больной госпитализирован в клинику МРНЦ им. А.Ф. Цыба в мае 2015 г. с диагнозом рак шейного отдела пищевода T4bN1M1. Метастазы в лимфатические узлы шеи с двух сторон, правой паратрахеальной и надключичной областей, левой претрахеальной области. Метастазы в щитовидную железу. Стеноз 4 степени. Гастростомия 20.02.15. Лучевая терапия опухоли пищевода СОД 60 Гр. Практически полная регрессия новообразования пищевода.

При поступлении пациент жалоб не предъявляет, пищу принимает естественным путем, гастростомой не пользуется, проходимость пищевода хорошая. Значительно прибавил вес и озабочен этим, занимается спортом, чтобы похудеть. Настаивает на закрытии гастростомы, но по решению консилиума закрытие гастростомы отложено на 2–3 мес.

Контрольная СКТ шеи и органов грудной полости (21.05.15): отмечается стабилизация процесса по сравнению с данными обследования от 23.04.15; ранее описанные лимфатические узлы по ходу сосудистых пучков шеи сохраняются в прежних размерах (справа – до 8 мм, слева – до 6 мм), локализации и количестве. Новых увеличенных лимфатических узлов шеи нет. Образование на уровне воронки пищевода четко не определяется, максимальные поперечные размеры воронки пищевода прежние – 25×15 мм. Просвет пищевода (ниже воронки) дифференцируется четко. Очаговых и инфильтративных образований в легочной ткани обоих легких не выявлено. Увеличенных лимфоузлов в средостении не определяется. Заключение: новообразование шейного отдела пищевода без динамики. СКТ данных за прогрессирование опухолевого процесса не получено (рис. 4).

ЭГДС (13.05.15): эндоскоп свободно введен в пищевод, его просвет и слизистая на всем протяжении не изменены. Слизистая розовая, блестящая, перистальтика активная. Розетка кардии смыкается. Z-линия на уровне 39 см, слизистая здесь отечна, гиперемирована. Слизистая желудка розовая, блестящая. Гастростома. Привратник проходим. Заключение: состояние после лучевой терапии, полная резорбция опухоли.

Для решения вопроса о целесообразности оперативного лечения пациент направлен на консультацию в институт им. П.А. Герцена. Решение консилиума: хирургическое лечение в настоящий момент нецелесообразно в связи с изначальной распространенностью опухолевого процесса. Пациенту рекомендовано химиотерапевтическое лечение по месту жительства по схеме: карбоплатин (AUC 6), паклитаксел (75 мг/м²), 3 курса с интервалом 21 день, с контрольным обследованием. Проведена химиотерапия: паклитаксел в дозе 330 мг + карбоплатин – 750 мг.

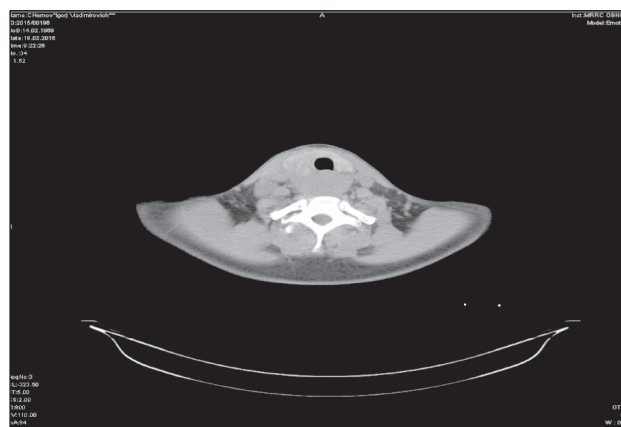


Рис. 1. СКТ органов шеи с внутривенным контрастным усилением. Дата исследования 05.02.15

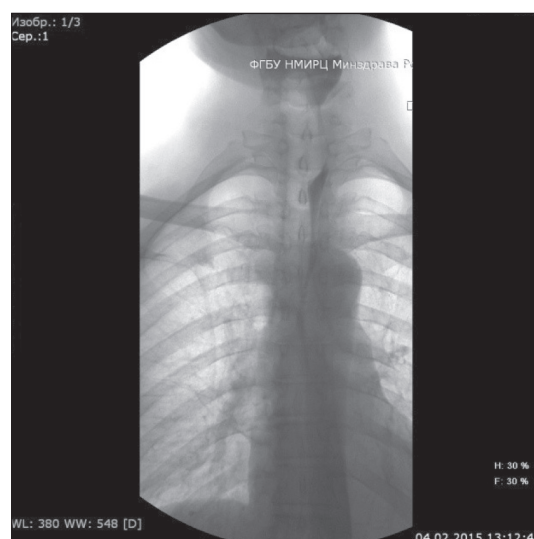


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки. Дата исследования 04.02.15

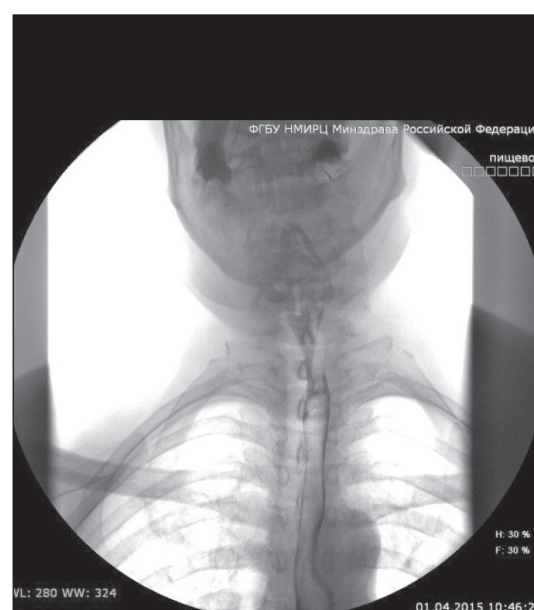


Рис. 3. Рентгенограмма пищевода. Дата исследования апрель 2015 г.

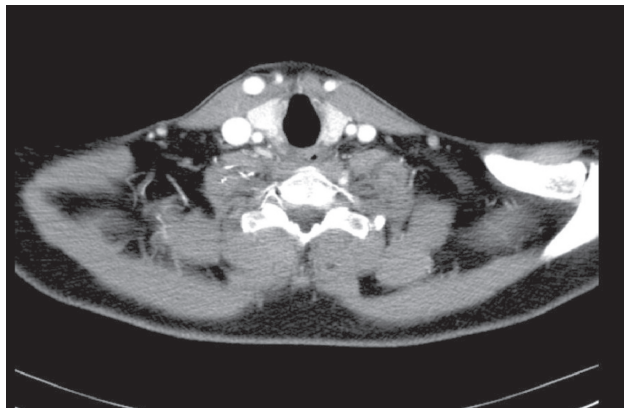


Рис. 4. СКТ шеи и органов грудной полости.
Дата исследования 21.05.15

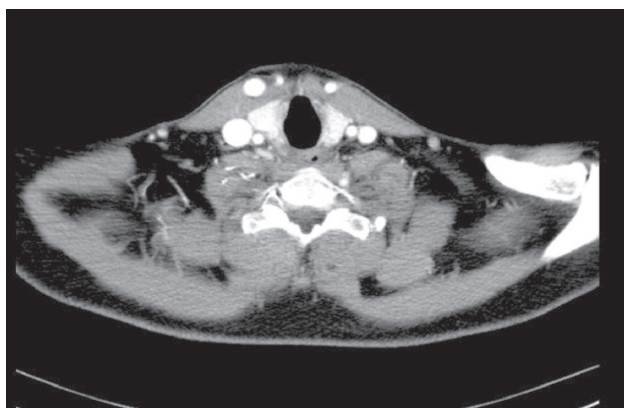


Рис. 5. СКТ органов шеи и грудной клетки с внутривенным контрастированием. Дата исследования 13.07.15

В июле 2015 г. на осмотре в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба больной жалоб не предъявляет. Состояние удовлетворительное. Пищу принимает через рот, гастростомой не пользуется. Прокходимость пищевода хорошая. Настаивает на закрытии гастростомы.

На серии КТ шеи и грудной клетки (13.07.15) по сравнению с данными обследования от 21.05.15 дополнительных образований, участков патологического накопления контрастного вещества в области начального отдела пищевода, увеличенных лимфатических узлов на шее, в верхнем средостении не определяется (рис. 5). Очаговых изменений в легких не выявлено. Заключение: КТ-данных за рецидив или прогрессирование опухолевого процесса не получено. Выполнено закрытие гастростомы 23.07.15. Послеоперационный период без осложнений. Больной выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

При контрольном обследовании 21.12.15 по данным УЗИ выявлено образование в щитовидной железе. Под УЗ-контролем выполнена тонкоигльная аспирационная биопсия. Цитологическое заключение (№ 5625, 21.12.15): плоскоклеточный рак. Больной госпитализирован в радиологическое отделение. Рентгенография органов грудной клетки (13.01.16): пищевод и кардия не изменены.

Признаков опухоли в верхней трети пищевода нет. Заключение: полная регрессия опухоли пищевода. СКТ органов шеи (11.01.16): по сравнению с данными обследования от 13.07.15 дополнительных образований, участков патологического накопления контраста в области начального отдела пищевода, увеличенных лимфатических узлов на шее не определяется. В области перешейка щитовидной железы определяется округлое, мягкотканное образование с неровными, четкими контурами, накапливающее контраст меньше, чем неизменная ткань щитовидной железы, размерами 9×14 мм. Увеличенных лимфатических узлов, дополнительных образований в верхнем средостении нет. Заключение: образование в перешейке щитовидной железы. СКТ органов грудной полости (12.01.16): в легких и лимфатических узлах средостения патологических образований не выявлено.

Проведен консилиум для определения тактики дальнейшего лечения (13.01.16), на котором принято решение провести хирургическое лечение, объем которого будет определен во время операции.

Больной переведен в отделение радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами. 19.01.16 выполнена тиреоидэктомия с микрохирургическим невролизом гортанных нервов. Селективная шейная диссекция. Послеоперационный период протекал без осложнений. На 8-е сут после операции больной был выписан из отделения.

Гистологическое заключение по операционному материалу (19.01.16): к ткани щитовидной железы прилежат два лимфатического узла с метастазами плоскоклеточного неороговевшего рака. На отдельных участках отмечается рост опухоли за пределы узлов и врастание ее в ткань железы. В жировой клетчатке, присланной отдельно, 5 лимфатических узлов, в 3 из которых метастазы аналогичного рака.

Дальнейшее наблюдение больного проводилось амбулаторно. На протяжении 2017–18 гг. проводилось комплексное обследование (с интервалом 1 раз в 3 мес), включающее визуальный осмотр, УЗИ шеи, ФГДС, СКТ шеи, грудной и брюшной полостей, анализы крови (клинический, биохимический, ТТГ, СЕА). При динамическом наблюдении признаков прогрессирования заболевания не выявлено. При телефонном контакте 14.09.18, пациент жалоб не предъявляет, работает и занимается спортом. Продолжительность наблюдения составляет 3 года 7 мес.

Таким образом, анализируя представленный клинический случай, следует отметить, что с помощью нестандартной методики лучевой терапии в сочетании с химиотерапией и последующего оперативного вмешательства, выполненного по поводу метастазов первичной опухоли, удалось получить удовлетворительные результаты лечения рака пищевода IV стадии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чиссов В.В., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М., 2010. 250. [Chissov V.V., Starinskii V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in 2008 in Russia. Moscow, 2010. 250. (in Russian)].
2. Мерабишвили В.М. Динамика показателей деятельности онкологической службы Санкт-Петербурга по районам города в 2007–2009 г. СПб., 2010. 35. [Merabishvili V.M. Dynamics of indicators of the activities of the oncological service of St. Petersburg by districts of the city in 2007–2009. St. Petersburg, 2010. 35. (in Russian)].
3. Мельникова О.А. Рак пищевода: клиническая картина и стадирование заболевания. Практическая онкология. 2003; 4(2): 66–69. [Mel'nikova O.A. Cancer of the esophagus: the clinical picture and staging of the disease. Practical Oncology. 2003; 4(2): 66–69. (in Russian)].
4. Соколов В.В., Павлов П.В., Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бойко А.В. Методы реканализации и стентирования при стенозирующем раке пищевода, желудка и 12-перстной кишки (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2012; 5: 64–73. [Sokolov V.V., Pavlov P.V., Chissov V.I., Vashakmadze L.A., Boiko A.V. Methods of recanalization and stenting for malignant esophageal, gastric and duodenal stenoses (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2012; 5: 64–73. (in Russian)].
5. Стилиди И.С., Бохан В.Ю., Тер-Ованесов М.Д. Результаты и перспективы хирургического лечения больных раком грудного отдела пищевода. Практическая онкология. 2003; 4(2): 70–75. [Stilidi I.S., Bokhyan V.Yu., Ter-Ovanesov M.D. Results and prospects of surgical treatment of patients with breast cancer of the esophagus. Practical Oncology. 2003; 4(2): 70–75. (in Russian)].
6. Моисеенко В.М. Возможности современного лекарственного лечения больных раком пищевода. Практическая онкология. 2003; 4(2): 83–90. [Moiseenko V.M. Possibilities of modern medicinal treatment of patients with esophageal cancer. Practical Oncology. 2003; 4(2): 83–90. (in Russian)].
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2018. 236. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2016. Moscow, 2018. 236. (in Russian)].
8. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Бохан В.Ю., Сулейманов Э.А., Трякин А.А., Кононец П.В., Тюляндин С.А. Промежуточные результаты применения предоперационной химиотерапии и расширенной субтотальной резекции пищевода при раке. Анналы хирургии. 2005; 3: 27–32. [Davydov M.I., Stilidi I.S., Bokhyan V. Yu., Suleimanov E.A., Tryakin A.A., Kononets P.V., Tyulyandin S.A. Intermediate results of the use of preoperative chemotherapy and extended subtotal resection of the esophagus in cancer. Annals of Surgery. 2005; 3: 27–32. (in Russian)].
9. Канаев С.В., Щербаков А.М., Тюряева Е.И., Аванесян А.А. Консервативное лечение местно-распространенного и неоперабельного рака пищевода: возможности и перспективы. Вопросы онкологии. 2012; 58(2): 199–202. [Kanaev S.V., Sherbakov A.M., Tyuryaeva E.I., Avanesyan A.A. Conservative treatment of locally advanced and inoperable esophageal cancer: the possible methods and future directions. Problems in Oncology. 2012; 58(2): 199–202. (in Russian)].
10. Ложков А.А., Важенен А.В., Шарабура Т.М., Кулаев К.И., Зушков К.С., Юсупов И.М. Результаты сочетанной лучевой терапии рака пищевода с применением брахитерапии высокой мощности. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(1): 71–75. [Lozhkov A.A., Vazhenin A.V., Sharabura T.M., Kulaev K.I., Zuykov K.S., Usupov I.M., Mozerova E.Y., Davidova O.N., Pimenova M.M., Siroleva K.N., Maksimovskaya A.U. Treatment outcomes of external beam radiotherapy combined with high-dose-rate brachytherapy in patients with esophageal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16(1): 71–75. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861.
11. Левченко Е.В., Дворецкий С.Ю., Канаев С.В., Щербаков А.М., Барчук А.С., Тюряева Е.И., Раджабова З.А., Семенова А.И., Комаров И.В., Аванесян А.А. Опыт использования внутрипросветной брахитерапии в комплексном лечении рака пищевода. Злокачественные опухоли. 2012; 2(2): 52–56. [Levchenko E.V., Dvoretzkiy S.Yu., Kanaev S.V., Shcherbakov A.M., Barchuk A.S., Tyuryaeva E.I., Radzhabova Z.A., Semenova A.I., Komarov I.V., Avanesyan A.A. Experience of using intraluminal brachytherapy in complex treatment of esophageal cancer. Malignant tumours. 2012; 2(2): 52–56. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2012-2-52-56.
12. Алиев Д.А., Исаев И.Г., Насирова Г.Г., Кулиева Н.Г., Акперов К.С., Казиева Р.Р. Внутриполостная лучевая терапия рака пищевода с применением источника высокой мощности дозы Ir192. Медицинские новости. 2014; 8 (239): 53–56. [Aliyev D.A., Isayev I.H., Nasirova G.H., Kuliyeva N.H., Akperov K.S., Kaziyeva R.R. Intracavitary radiation therapy of esophageal cancer using high dose rate source Ir192. Medical News. 2014; 8 (239): 53–56. (in Russian)].

Поступила/Received 15.02.19
Принята в печать/Accepted 15.05.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хмелевская Валентина Николаевна, доктор медицинских наук, радиолог, отделение радиотерапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: 89158916097@mail.ru. SPIN-код: 7581-2556. AuthorID (РИНЦ): 1004612.

Исаев Павел Анатольевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-9831-4814. SPIN-код: 2181-4935 AuthorID (РИНЦ): 149521.

Гунько Иван Романович, врач-рентгенолог, рентгенодиагностическое отделение, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия).

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Valentina N. Khmelevskaya, MD, DSc, Radiotherapy Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of National Medical Research Center of Radiology of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: 89158916097@mail.ru.

Pavel A. Isaev, MD, DSc, Leading Researcher, Radiosurgery Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of National Medical Research Center of Radiology of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9831-4814.

Ivan R. Gunko, MD, Physician-Radiologist, X-Ray Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of National Medical Research Center of Radiology of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Мерзликин Н.В., Петров Л.Ю., Цхай В.Ф., Пшеничникова Е.А., Саруева А.П. Случай успешного криохирургического лечения злокачественной опухоли печени больших размеров. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 112–115. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-112-115.

For citation: Merzlikin N.V., Petrov L.U., Tskhai V.F., Pshenichnikova E.A., Sarueva A.P. Cryosurgery in the treatment of liver cancer: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 112–115. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-112-115.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО КРИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ

Н.В. Мерзликин¹, Л.Ю. Петров¹, В.Ф. Цхай¹,
Е.А. Пшеничникова², А.П. Саруева¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия¹

Россия, г. Томск, 634050, Московский тракт, 2. E-mail: nikolai_merzlikin@mail.ru¹

ОГБУЗ «Патологоанатомическое бюро», г. Томск, Россия²

Россия, г. Томск, 634045, ул. Нахимова 3/3²

Аннотация

Актуальность. Рак печени является наиболее часто встречающейся опухолевой патологией печени с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. В мире он занимает одно из ведущих мест среди причин онкологической смертности. Пятилетняя выживаемость составляет не более 15 %. Несмотря на широкие диагностические возможности, хирургическое и комбинированное лечение рака печени проводится только на ранних стадиях заболевания. Стандартов лечения раков печени не разработано.

Описание. Представлено клиническое наблюдение оперативного лечения пациентки 56 лет с диагнозом гепатоцеллюлярный рак печени, III (T3N0M0) стадия. Пациентке выполнена правосторонняя гемигепатэктомия с применением криохирургической техники, удалена опухоль диаметром до 20 см, весом 2400 г. При ежегодных контрольных осмотрах в течение 12 лет данных за рецидив не получено.

Заключение. Криодеструкция культи печени по линии резекции повышает радикализм оперативного лечения гепатоцеллюлярного рака печени даже в случаях обширного поражения органа при отсутствии метастазирования и врастания в окружающие органы.

Ключевые слова: рак печени, криохирургия, хирургическое лечение.

CRYOSURGERY IN THE TREATMENT OF LIVER CANCER: A CASE REPORT

N.V. Merzlikin¹, L.U. Petrov¹, V.F. Tskhai¹, E.A. Pshenichnikova², A.P. Sarueva¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia¹

2, Moscovsky Trakt, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: nikolai_merzlikin@mail.ru¹

Pathology Department, City Hospital № 3, Tomsk, Russia²

3, Nakhimova Street, 634045-Tomsk, Russia²

Abstract

Background. Hepatocellular carcinoma is the most common liver cancer and is a leading cause of cancer-related death worldwide. Its aggressiveness and extensive dissemination lead to a poor patient prognosis. The 5-year survival rate does not exceed 15 %. Despite advances in imaging techniques, its curable rate remains low, because signs and symptoms of liver cancer do not usually appear until the late stages. There is no standard curative treatment for advanced liver cancer. **Description.** We present the case of a 56-year-old female patient with stage T3N0M0 hepatocellular carcinoma. The patient had a tumor of 20 cm in diameter and 2400 g in weight. The patient underwent right hemihepatectomy and cryodestruction of the liver stump along the resection margin. No evidence of tumor recurrence was found with a follow-up of 12

years. **Conclusion.** Cryodestruction of the liver stump along the resection margin increases the potential for a higher cure rate in patients with hepatocellular carcinoma, even in cases of extensive organ damage in the absence of metastasis and tumor ingrowth into surrounding organs.

Key words: liver cancer, cryosurgery, surgical treatment.

Актуальность

Рак печени, как правило, диагностируется в запущенных стадиях заболевания, в случае появления диспептических расстройств, кахексии, когда опухоль достигает больших размеров и прорастает магистральные сосуды и желчные протоки, а иногда и выходит за границы органа, конфликтуя с нервными сплетениями, вызывая выраженный болевой синдром. Обладая инфильтрационным ростом, первичные раки печени быстро достигают больших размеров, метастазируют, что затрудняет радикальное оперативное вмешательство. Операбельность злокачественных опухолей печени составляет 8–10 %. Современные технологии в виде предварительной химио-, радиоэмболизации, криовоздействия позволяют улучшить результаты хирургического лечения. Тем не менее пятилетняя выживаемость после операций составляет 3–5 %, а при комбинированном химиолучевом лечении возрастает до 10–20 % [1, 2].

В Томском гепатологическом центре при операциях на печени, в том числе при злокачественных опухолях, применяется криовоздействие для обработки культи печени. Приводим клинический случай успешной резекции печени при гепатоцеллюлярном раке больших размеров [3, 4].

Больная В., 56 лет, поступила в клинику 16.03.07 с жалобами на боли в правом подреберье, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, слабость, отсутствие аппетита, снижение веса на 10 кг за 3 мес. Впервые отметила появление дискомфорта в правом подреберье около полугода назад. Перечисленные жалобы отмечает около месяца. В домашних условиях самостоятельно принимала спазмолитики и желчегонные препараты, которые не приносили улучшения состояния. В связи с нарастанием интенсивности болевого синдрома обратилась в поликлиническое отделение, где по данным УЗИ выявлено новообразование печени больших размеров. Больная направлена на оперативное лечение.

При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести, температура тела 37,4 °С, АД 110/70 мм рт ст., пульс 90 уд. в 1 мин. Кожные покровы и склеры бледно-розовые с желтушным оттенком. Живот деформирован за счет выбухания в области правого подреберья, пальпация здесь болезненна, размеры печени 21×13×10 см, край печени выступает из-под реберной дуги на 9 см, плотный, бугристый.

Общий анализ крови: Нб – 134 г/л, эритроциты – $4,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $9,9 \times 10^9$ /л, СОЭ – 52 мм/час. Анализ мочи без отклонений от

нормы. Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,9 ммоль/л, общий белок – 67,9 г/л, билирубин – 9,7 ммоль/л, прямой – 0 ммоль/л, АЛТ – 86,4 Ед/л, АСТ – 67,5 Ед/л, мочевины – 3,5 ммоль/л, креатинин – 0,071 мкмоль/л.

По данным УЗИ печень значительно увеличена за счет правой доли, выступает из-под реберной дуги на 8 см. Левая доля обычных размеров. Почти всю правую долю (6–7–8-й сегменты) занимает крупное многоузловое объемное образование, размером 200×150 мм, с внутриузловым кровотоком. Правая печеночная вена проходит через образование, правая ветвь воротной вены сдавлена, огибает опухоль по передней поверхности. Зоны кавадных и портальных ворот, нижняя полая вена не заинтересованы. Желчные протоки не расширены. Желчный пузырь 71×28 мм, стенки уплотнены. Конкрементов нет. Поджелудочная железа, селезенка не изменены. В 4-м сегменте печени субкапсулярно к верхней диафрагмальной поверхности имеется участок повышенной плотности до 12 мм. Заключение: опухоль правой доли печени.

23.03.07 выполнена правосторонняя гемигепатэктомия, криодеструкция печени. Разрезом типа «Мерседес» вскрыта брюшная полость. Печень больших размеров, всю правую половину занимает опухоль до 20 см в диаметре. Холецистэктомия от шейки. Изолированная перевязка правой печеночной вены. Выделение и перевязка правой ножки в области портальных ворот. Правосторонняя гемигепатэктомия с криовоздействием по линии резекции криоаппликаторами из пористого никелида титана двумя криоциклами по 3 мин. Макропрепарат: резецированная правая доля печени до 20 см диаметром, на разрезе опухолевая ткань серо-коричневого цвета с распадом, состоящая из нескольких узлов. Вес препарата – 2,4 кг.

Гистологическое исследование операционного материала (№ 10853–73/07): в паренхиме печени имеются множественные диффузно рассеянные очаги разрастания опухолевой ткани с выраженным полиморфизмом клеточных структур, с участками пролиферации атипичных веретенообразных уродливых клеток опухоли, с участками трабекулярной и синусоидной структур строения. Встречаются поля солидного строения, где вытянутые веретенообразно атипичные клетки плотно прилегают друг другу, с участками фиброза. На всем протяжении в опухолевой ткани выраженный некроз. Отмечаются множественные патологические митозы, пролиферация сосудов в паренхиме опухоли. На светоптическом уровне

данная гистологическая картина соответствует саркоматоидному гепатоцеллюлярному раку печени низкой степени дифференцировки с большим злокачественным потенциалом.

Таким образом, окончательный послеоперационный диагноз: гепатоцеллюлярный рак печени, центральная локализация, III (T3N0M0) стадия.

Послеоперационный период осложнился правосторонним экссудативным плевритом, который купирован пункциями. Кроме того, проводилась профилактика печеночной недостаточности, гемотрансфузии с целью коррекции анемии. Пациентка выписана из стационара на 29-й день после операции в удовлетворительном состоянии. УЗИ-контроль перед выпиской: правая доля печени резецирована. Левая доля гипертрофирована, структура однородна. Внутривенные желчные протоки не расширены. В брюшной полости, в зоне резекции скопления жидкости не определяются. В плевральной полости слева жидкости нет, справа – следы жидкости.

В дальнейшем пациентка находилась под наблюдением участкового терапевта и онколога. Дополнительное противоопухолевое лечение

не проводилось. При ежегодном динамическом наблюдении, включая МРТ органов брюшной полости, признаков прогрессирования или рецидива заболевания не выявлено.

Обсуждение

Данное наблюдение свидетельствует о возможности успешного радикального криохирургического лечения гепатоцеллюлярного рака печени больших размеров при отсутствии метастазирования и врастания в окружающие органы [5, 6]. По данным литературы, использование метода криодеструкции опухолей печени оправдано в случае одиночных метастазов или опухолей диаметром до 5 см.

Применение криовоздействия при раках печени (резекция с помощью криоскальпеля, криодеструкция культи в плоскости разреза) считаем целесообразным по следующим причинам: 1) за счет уменьшения паренхиматозного кровотечения кровопотеря снижается на 25 %; 2) лучше визуализируются сосуды и протоки в плоскости разреза; 3) повышается абластичность операций в результате гибели раковых клеток [7].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Афанасьев С.Г., Тузиков С.А. Нерезектабельные опухоли печени (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2006; 1: 49–54. [Afanasyev S.G., Tuzikov S.A. Inoperable liver tumors (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2006; 1: 49–54. (in Russian)].
2. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Рампрабанант С. Радиочастотная абляция в онкологии. Практическая онкология. 2007; 8(4): 219–226. [Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu., Ramprabhanant S. Radiofrequency ablation in oncology. Practical Oncology. 2007; 8(4): 219–226. (in Russian)].
3. Альперович Б.И., Парамонова Л.М., Мерзликин Н.В. Современные возможности криохирургии печени и поджелудочной железы. Хирургия. Журнал им. Пирогова. 1992; 68(1): 104–107. [Alperovich B.I., Paramonova L.M., Merzlikin N.V. Modern possibilities of cryosurgery of the liver and pancreas. Pirogov Russian Journal of Surgery. 1992; 68(1): 104–107. (in Russian)].
4. Мерзликин Н.В., Цхай В.Ф., Бражникова Н.А., Комкова Т.Б., Сало В.Н., Максимов М.А., Навасардян В.Г., Нороева Т.А. Криохирургия опухолей печени. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17(2): 41–48. [Merzlikin N.V., Tskhai V.F., Brazhnikova N.A., Komkova T.B., Salo V.N., Maximov M.A., Navasardyan V.G., Noroeva T.A. Cryosurgery of liver tumors. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17(2): 41–48. (in Russian)].

Salo V.N., Maximov M.A., Navasardyan V.G., Noroeva T.A. Cryosurgery of liver tumors. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17(2): 41–48. (in Russian). doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-41-48.

5. Даценко Б.М., Сандомирский Б.П., Тамм Т.И., Даценко А.Б., Мурадов Т.Р. Локальная криодеструкция печени. Анналы хирургической гепатологии. 1998; 3(3): 269. [Datsenko B.M., Sandomirsky B.P., Tamm T.I., Datsenko A.B., Muradov T.R. Local cryodestruction of the liver. Annals of surgical hepatology. 1998; 3(3): 269. (in Russian)].

6. Егоренков В.В. Лечение злокачественных опухолей печени с применением методов локальной криодеструкции. Практическая онкология. 2008; 9(4): 202–208. [Egorenkov V.V. Treatment of malignant tumors of the liver using local cryodestruction methods. Practical Oncology. 2008; 9(4): 202–208. (in Russian)].

7. Альперович Б.И., Мерзликин Н.В., Комкова Т.Б. Криохирургические операции при заболеваниях печени и поджелудочной железы: руководство для врачей. М., 2015. 240. [Alperovich B.I., Merzlikin N.V., Komkova T.B. Cryosurgical operations for diseases of the liver and pancreas: a guidelines for doctors. Moscow, 2015. 240. (in Russian)].

Поступила/Received 25.05.19

Принята в печать/Accepted 11.06.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мерзликин Николай Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0001-5978-3685.

Петров Лев Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

Цхай Валентина Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

Пшеничникова Евгения Андреевна, врач-патологоанатом, ОГБУЗ «Патологоанатомическое бюро» (г. Томск, Россия).

Саруева Анастасия Павловна, клинический ординатор кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Nikolay V. Merzlikin, MD, Professor, Head of the Department of Surgery with the Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

Lev Yu. Petrov, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Surgery with the Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

Valentina F. Tskhai, MD, Professor, Department of Surgery with the Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

Evgenia A. Pshenichnikova, MD, Pathology Department, City Hospital № 3 (Tomsk, Russia).

Anastasia P. Sarueva, MD, Department of Surgery with the Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.